



Centre National de Référence des Entérovirus et Parechovirus

CHU de Lyon Laboratoire de Virologie

Centre de biologie Nord
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69317 LYON Cedex
Tél : 04 72 07 10 56
Fax : 04 72 00 37 54

CHU de Clermont-Ferrand Laboratoire de Virologie

Centre de Biologie
58 Rue Montalembert
63003 CLERMONT FERRAND Cedex
Tél : 04 73 75 48 50
Fax : 04 73 75 48 51

Direction des Maladies Infectieuses

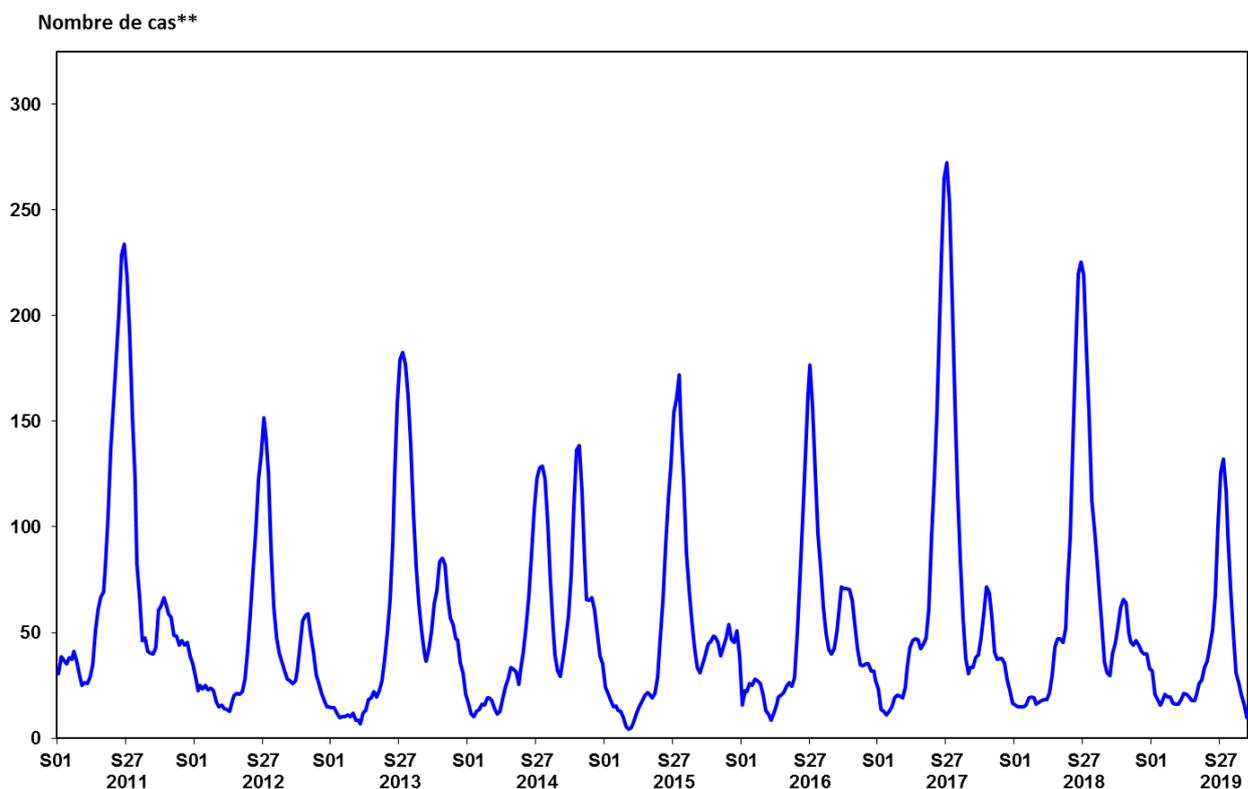
12 rue du Val d'Osne
94415 SAINT MAURICE Cedex
Tél : 01 41 79 68 74
Fax : 01 41 79 68 72

Point sur les infections à entérovirus au 19/09/2019

Contexte

Les entérovirus (EV) se distribuent partout dans le monde. Ils circulent tout au long de l'année dans les régions tropicales. Dans les zones tempérées telles que la France, on observe tous les ans, en été et automne, une augmentation des diagnostics d'infections à entérovirus principalement liée à la recrudescence des méningites (figure 1). Cette augmentation peut s'observer dès le mois de mai mais survient le plus souvent en juin-juillet. Un pic estival est habituellement observé en S26 ou S27 et un second pic de moindre ampleur est souvent observé au cours de l'automne.

Figure 1 – Infections à entérovirus : distribution des cas positifs par semaine, réseau de surveillance des entérovirus RSE*, France, 1^{er} janvier 2011 – 19 Septembre 2019 (données provisoires 2019, n = 1429 cas)



* RSE: réseau de surveillance des Enterovirus, liste des participants en fin de document

** Moyennes mobiles

Manifestations cliniques

Les infections à entérovirus sont fréquentes et prennent des formes symptomatiques très variées. Elles touchent surtout les enfants de moins de 15 ans. La transmission du virus se fait par contact de personne à personne ou *via* des objets ou aliments contaminés à partir des virus excrétés au niveau du rhino-pharynx ou dans les selles. D'autres modes de transmission sont également possibles : *via* la salive, au contact de lésions cutanées dans le cas des syndromes pied-main-bouche (PMB), mais aussi par transmission materno-fœtale à l'origine d'infections néo-natales. L'infection est le plus souvent pauci symptomatique (affections fébriles non spécifiques) ou asymptomatique. L'évolution est en règle générale bénigne, hormis chez le nouveau-né qui peut développer une infection systémique potentiellement fatale et chez les patients avec une immunodépression de type humorale ou sous certains traitements immunosuppresseurs.

Les manifestations les plus fréquemment rapportées et diagnostiquées sont neurologiques, majoritairement représentées par des méningites ne nécessitant qu'un traitement symptomatique et évoluant rapidement vers la guérison sans séquelles. Bien que tous les entérovirus soient potentiellement neurotropes, certains types comme l'échovirus 30 (E-30), l'E-6, l'E-11, l'E-13, l'E-18 ou le coxsackievirus B5 sont les plus fréquemment impliqués dans les méningites. Une co-circulation annuelle de nombreux types d'entérovirus est observée, avec la prédominance d'un type particulier (représentant à lui seul au moins 50% des cas) lors des années où l'épidémie est plus marquée.

Antérieurement à 2016, les encéphalites (moins d'une dizaine de cas par an habituellement), paralysies et ataxies associées à des infections à EV étaient peu fréquentes en France. Dans l'état actuel des connaissances, ces atteintes neurologiques graves semblent être plus fréquemment associées à deux types d'EV non poliomyélitiques: l'entérovirus A71 (complications majoritairement de type encéphalite) et l'entérovirus D68 (myélite flasque aiguë). Une circulation accrue de ces deux types peut donc s'accompagner d'une recrudescence d'atteintes neurologiques graves. Cela a notamment été observé en 2014, 2016 et 2018 au cours d'épidémies d'infections respiratoires associées à l'EV-D68 aux Etats-Unis et en Europe. Les atteintes neurologiques sévères associées à l'EV-A71 ont longtemps été presque exclusivement rapportées au cours des épidémies de maladie pieds-mains-bouche en Asie. Cependant, depuis 2016, une recrudescence d'atteintes sévères associées à l'EV-A71 a été rapportée en Europe. En France, en 2016, 82 cas sévères touchant principalement des enfants (32 enfants avaient des séquelles selon l'évolution à court terme) ont été rapportés, impliquant en majorité l'EV-A71 et l'EV-D68. Une étude longitudinale menée au CHU de Lyon entre 2010 et 2016 a montré une augmentation bisannuelle de la circulation de l'EV-D68 (principalement détectée à l'automne mais pouvant survenir dès le début de l'été). Pour l'EV-A71, deux épidémies se sont produites en France en 2013 et 2016. La circulation de ces deux types d'EV semble donc maintenant bien établie en Europe et en France.

Les autres manifestations cliniques observées en France métropolitaine comprennent le syndrome PMB (surtout associé aux coxsackievirus A6, A16 et A10, plus rarement à l'entérovirus EV-A71 dans notre pays, contrairement à ce qui est observé en Asie), des syndromes fébriles du nourrisson (généralement bénins) et des infections néonatales parfois sévères, pouvant occasionnellement entraîner le décès par défaillance cardiaque (surtout associées aux coxsackievirus B et à l'E-11). Sont également rapportés des syndromes respiratoires le plus souvent peu sévères (associés notamment à l'EV-D68), des atteintes cardiaques (myocardites et péricardites aiguës, impliquant surtout des coxsackievirus B), des syndromes digestifs (liés surtout aux echovirus). Dans les DOM-TOM, comme dans d'autres pays tropicaux, sont rapportées des épidémies de conjonctivites hémorragiques de grande ampleur associées à la circulation du CV-A24 (Réunion 2014, Antilles 2017).

Diagnostic des infections à EV

Le liquide cébrospinal (LCS) représente l'échantillon biologique de choix pour le diagnostic des méningites à entérovirus. En cas d'infections néonatales ou de syndrome fébrile chez un nourrisson, la détection génomique dans le sang permet d'améliorer le diagnostic par comparaison au LCS seul. La recherche dans le sang a également un intérêt pour le diagnostic des atteintes cardiaques. Enfin, dans les infections sévères, en particulier neurologiques, les échantillons périphériques (écouvillonnage de gorge, aspiration naso-pharyngée, selles) sont indispensables pour augmenter les chances de diagnostic d'une infection à EV et doivent être prélevés dès l'admission du patient en même temps que le LCS.

Surveillance des infections à entérovirus en France

En France, la surveillance des infections à entérovirus est assurée depuis 2000 par un réseau de 35 à 40 laboratoires volontaires (Réseau de surveillance des entérovirus, RSE, coordonné par le CNR et Santé publique France). Les données d'activité concernant les diagnostics d'infection à entérovirus sont recueillies de façon mensuelle. Depuis 2013, elles sont saisies en ligne sur un site dédié, hébergé par le CNR à Clermont-Ferrand (<http://cnr.chu-clermontferrand.fr>). Cette surveillance cible en priorité les infections neuro-méningées à EV. Par ailleurs, depuis 2012, le CNR a mis en place une surveillance hospitalière renforcée des infections sévères à EV (notamment néonatales, respiratoires et neurologiques). Une surveillance syndromique et virologique de la maladie pieds-mains-bouche est également réalisée par un réseau de 80 pédiatres libéraux répartis dans toute la France (réseau PARI).

En complément, une surveillance des passages aux urgences pour un diagnostic de méningite à entérovirus est assurée par le réseau Oscour de Santé publique France. Ce réseau a actuellement une couverture de plus de 90% des services d'urgences adultes et pédiatriques au niveau national et permet une détection précoce de toute augmentation d'incidence de ces méningites.

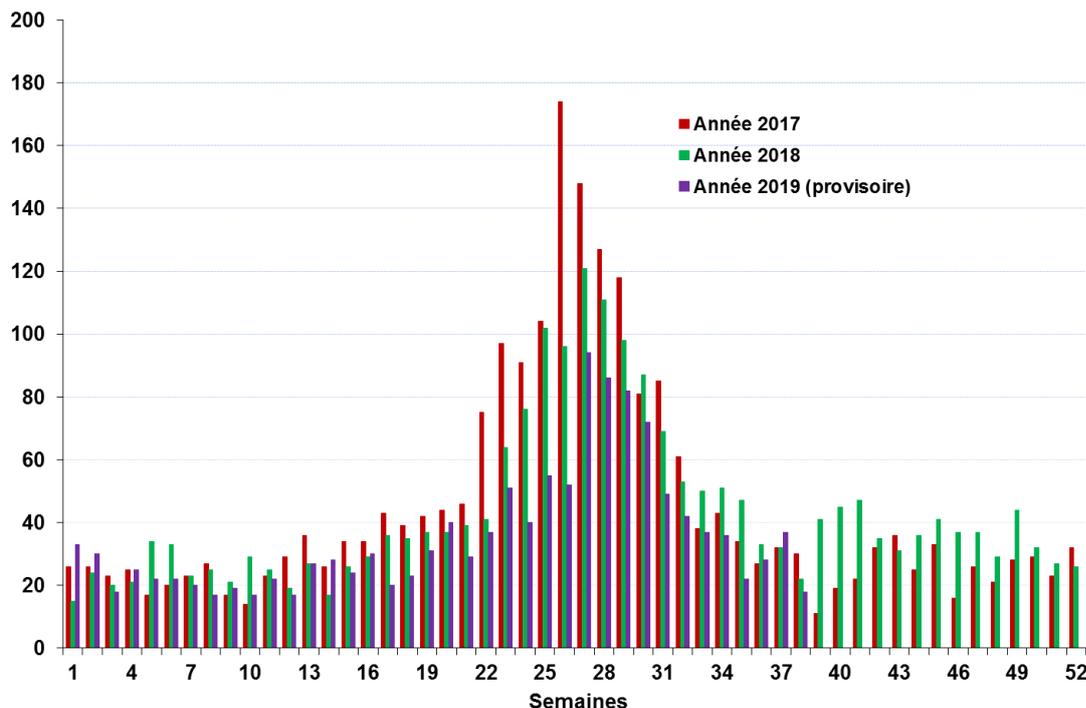
La circulation régulière de l'EV-D68 depuis 2014 et de l'EV-A71 depuis 2016, entérovirus caractérisés par leur neurovirulence justifie le maintien d'une surveillance renforcée des atteintes neurologiques sévères et de la circulation de l'EV-D68 et de l'EV-A71 grâce au réseau de surveillance des infections à EV et celui de la maladie pieds-mains-bouche.

Situation épidémiologique des méningites à entérovirus

En 2019, les services d'urgence appartenant au système de surveillance Oscour® de Santé publique France ont observé une augmentation progressive du nombre de passages aux urgences pour méningites virales à partir de la semaine 13 (8 au 14 avril), suivie d'un plateau stable puis une ré-ascension du nombre de cas à compter de la semaine 23 (3 au 9 juin). Le pic épidémique est survenu au cours de la semaine 27 (1^{er} au 7 juillet), suivi d'une décroissance lente. Au cours des 9 premiers mois de 2019, le nombre hebdomadaire de cas est resté inférieur à celui observé sur la même période en 2018 et surtout en 2017.

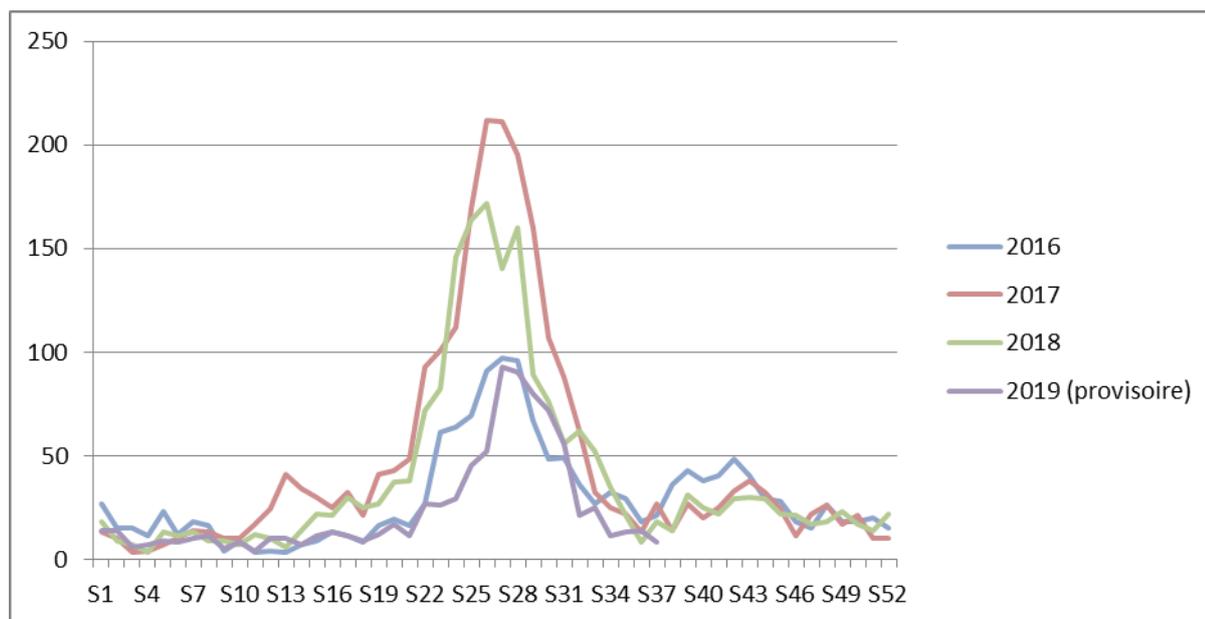
Figure 2 - Passages aux urgences pour méningite à entérovirus, données Oscour®/Santé Publique France, France entière, comparaison 2017-2019 (2019 : semaines 1 à 38, données provisoires)

Nombre de cas



* Données Oscour/Santé Publique France; hôpitaux constants 2017-19 (274 services d'urgences adulte, 253 pédiatriques)

Figure 3 – Nombre de cas avec LCS positifs pour les entérovirus, par semaine, depuis le 1^{er} janvier 2019, et comparaison avec les années 2016-2018 (source : RSE, données provisoires pour 2019, n=870 cas)



Au 19 Septembre, 870 cas d'infection avec détection d'EV positive dans le LCS ont été déclarés par les laboratoires du RSE (représentant 61% des infections à EV déclarées pour les semaines 1-37) (Figure 3). Dans la limite de l'exhaustivité des données, le nombre de méningites à EV est très inférieur à celui observé au cours des années 2017 et 2018 et plus proche de celui observé en 2016. D'après les résultats de typage disponibles (n=504 dossiers), l'E-30 (28%) et l'E-13 (14,8%) étaient prédominants, suivi par le CV-B1 (9,5%).

Année	Nombre d'infections avec détection positive de l'EV dans le LCS (% du total des infections*)	Identification des EV parmi ces infections avec EV + dans le LCS (%)	Principaux entérovirus** identifiés
2016	1524 (57,8%)	998 (64,6%)	E-30 (15%), E-6 (15%), E-5 (12%), E-9 (11%)
2017	2409 (67,6%)	1516 (62,9%)	E-6 (41%), CV-B5 (14,6%), E-5 (10%)
2018	2028 (62,7%)	1415 (69,8%)	E-30 (40%), E-9 (17%), E-11 (9%)
2019**	870 (61%)	504 (58%)	E-30 (28%), E-13 (14,8%), CV-B1 (9,5%)

* la description détaillée de ces infections figure dans les rapports annuels d'activité du CNR consultables sur le site web du CNR des Enterovirus/parechovirus : <http://cnr.chu-clermontferrand.fr>

** tous les autres EV (entre 45 et 53 types différents) comptaient chacun pour moins de 9% des EV identifiés

*** données provisoires pour 2019

Point particulier sur la surveillance des infections à EV-A71 et EV-D68 en 2019

En mars 2019, l'hôpital Necker a signalé 4 cas de rhombencéphalomyélite associés à une infection à entérovirus chez des enfants hospitalisés, dont 3 admis en unité de surveillance continue. Les patients présentaient tous un syndrome méningé fébrile avec pléiocytose panachée à la ponction lombaire. L'évolution montrait généralement une asthénie avec une ataxie et/ou une atteinte des paires crâniennes et/ou un trouble de la marche. L'IRM cérébrale et médullaire était évocatrice d'une rhombencéphalomyélite. La RT-PCR EV était systématiquement négative dans le LCR, l'entérovirus étant retrouvé dans les prélèvements naso-pharyngés et/ou les selles. Le typage moléculaire a identifié de l'EV-A71 appartenant au sous-type C1 (même sous-type qu'en 2016).

Une information a été diffusée aux laboratoires du RSE, aux sociétés françaises de Pédiatrie, Neuropédiatrie et au Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques. A ce jour, aucun autre CHU n'a rapporté d'augmentation significative d'atteinte neurologique sévère de type encéphalite, rhombencéphalite ou paralysie flasque aiguë.

Toutefois, une augmentation précoce de la détection de l'EV-A71 a été rapportée par le RSE et le réseau de surveillance PMB. Au total, 94 cas ont été déclarés contre 22 en 2018, 31 en 2018 et 143 en 2016 avec une prédominance de l'EV-A71/C1 (93/94 des isolats génotypés). Sur ces 94 cas, 76 ont été hospitalisés, les autres vus en consultation externe. Sur 84 cas avec renseignements cliniques disponibles, 62 cas étaient associés à des tableaux bénins d'évolution favorable (représentés essentiellement par des tableaux éruptifs vésiculeux ou des méningites). Vingt-deux cas présentaient des signes cliniques évoquant une atteinte du SNC, associés ou non à des anomalies de signal à l'imagerie à l'admission : 2 rhombencéphalomyélites, 6 rhombencéphalites, 1 tableau de myélite, 7 cérébellites, 2 encéphalites, 2 syndromes brady-apnéiques du nouveau-né, 2 tableaux convulsifs (dont 1 état de mal). Une patiente de 6 ans atteinte du syndrome de VACTERL a présenté une rhombencéphalite sévère et conserve des séquelles motrices majeures à M2.

Au final, la tendance observée dès le mois de juin se confirme avec une recrudescence de circulation de l'EV-A71 associée, comme en 2016, à des atteintes du SNC (22% des tableaux cliniques associées à ce type d'EV en 2019), sans toutefois induire autant de formes sévères qu'en 2016, en particulier pédiatriques.

La circulation accrue de l'EV-A71 doit cependant inciter à maintenir une vigilance accrue et à évoquer le diagnostic d'une infection à EV-A71 devant tout syndrome infectieux associé à un tableau neurologique sévère en recherchant le génome des EV dans le LCS, mais aussi dans les prélèvements respiratoires ou de gorge et selles (sans attendre le résultat du LCS).

Trois cas d'EV-D68 ont été diagnostiqués en 2019, dont un cas de rhombencéphalomyélite grave diagnostiqué en janvier chez une enfant de 3 ans ayant présenté fin décembre un tableau de tétraplégie flasque avec dysautonomie respiratoire et conservant à M4 une dépendance ventilatoire complète et un déficit moteur des 4 membres. Aucun autre cas n'a été détecté depuis mi-février.

En pratique

Les infections symptomatiques à entérovirus sont le plus souvent bénignes. Toutefois, **toute symptomatologie fébrile associée à une symptomatologie neurologique doit faire évoquer le diagnostic d'infection à entérovirus et impose une consultation médicale.** L'évolution des méningites à entérovirus, symptomatologie la plus fréquente, se fait en règle générale vers la guérison, et tout traitement antibiotique est inutile.

Devant toute symptomatologie sévère, en particulier neurologique, pouvant évoquer un diagnostic d'infection à entérovirus, la recherche du génome des EV dans le LCS doit être complétée par la réalisation de prélèvements périphériques (prélèvements naso-pharyngés, selles) pour confirmer le diagnostic, et permettre le génotypage de l'EV en cause. Toute atteinte neurologique sévère associée à une infection à EV doit être signalée à l'un des deux laboratoires du CNR.

Dans l'entourage des patients, le **renforcement des règles d'hygiène familiale et/ou collective** (lavage des mains notamment) est impératif afin de limiter la transmission de ces virus, notamment aux personnes immunodéprimées ou aux femmes enceintes.

Pour en savoir plus :

- Site web du CNR des Enterovirus/parechovirus : <http://cnr.chu-clermontferrand.fr>

Revues synthétiques

- Mirand A, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H, Henquell C. Entérovirus D68 : un virus à haut potentiel pathogène et épidémique. *Virologie* 2018 ; 22 :41-53
- Peigue-Lafeuille H, Mirand A, Bailly JL, Henquell C. Entérovirus et parechovirus. *EMC Maladies infectieuses* 2016 ; 13 :1-19.
- Peigue-Lafeuille H, Mirand A. Epidémiologie et diagnostic des méningites à entérovirus : quand prescrire ? Qu'en attendre ? *Feuillets de biologie* 2016 ; 333 :17-26.

Articles spécifiques sur les EV-A71 et EV-D68

- Kramer R, Sabatier M, Wirth T, Lina B, Schuffenecker I, Josset L. Molecular diversity and biennial circulation of enterovirus D68 from 2010 to 2016: a systematic screening study in Lyon, France. *Euro Surveill* 2018 ; 23 : doi: 10.2807/1560-7917
- Esposito S, Chidini G, Cinnante C, Napolitano L, Giannini A, Terranova L, Niesters H, Principi N, Calderini E. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus-D68 infection in an otherwise healthy child. *Virol J.* 2017 Jan 11;14(1):4. Consultable en ligne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081720> .
- Messacar K, Schreiner TL, Van Haren K, Yang M, Glaser CA, Tyler KL, Dominguez SR. Acute flaccid myelitis: a clinical review of US cases 2012-2015. *Ann Neurol.* 2016; 80(3):326-38.
- Antona D, Kossorotoff M, Schuffenecker I, Mirand A, Leruez-Ville M, Bassi C, Aubart M, Moulin F, Lévy-Bruhl D, Henquell, Lina B, Desguerre I. Severe paediatric conditions linked with EV-A71 and EV-D68, France, May to October 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21(46):pii=30402.
Consultable en ligne: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30402>
- Schuffenecker I, Mirand A, Josset L, Henquell C, Hecquet D, Pilorgé L, Petitjean-Lecherbonnier J, Manoha C, Legoff J, Deback C, Pillet S, Lepiller Q, Mansuy JM, Marque-Juillet S, Antona D, Peigue-Lafeuille H, Lina B. Epidemiological and clinical characteristics of patients infected with enterovirus D68, France, July to December 2014 . *Euro Surveill.* 2016 May 12;21(19).
Consultable en ligne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195770>
- ECDC. Rapid risk assessment. Enterovirus detection associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries. 8 August 2016.
Consultable en ligne: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/01-08-2016-RRA-Enterovirus%2071-Spain,%20France,%20Netherlands.pdf>
- ECDC. Rapid risk assessment. Outbreak of enterovirus A71 with severe neurological symptoms among children in Catalonia, Spain 14 June 2016. Consultable en ligne: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/07-06-2016-RRA-Enterovirus%2071-Spain.pdf>
- ECDC. Rapid risk assessment. Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe, November 2014. Consultable en ligne: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Enterovirus-68-detected-in-the-USA-Canada-Europe-second-update-25-November-2014.pdf>
- Schuffenecker I, Mirand A, Antona D, Henquell C, Chomel JJ, Archimbaud C, Billaud G, Peigue-Lafeuille H, Lina B, Bailly JL. Epidemiology of human enterovirus 71 infections in France, 2000-2009. *J Clin Virol.* 2011 Jan;50(1):50-6.
- Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cadosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:778-790.

- **Participants au RSE en 2019:**

Amiens (D Hecquet, C Segard, P Zawadzki), Angers (E Przyrowski, A Ducancelle, F Lunel-Fabiani), Bayonne (D Leysse, A-C Jaouen), Besançon (Q Lepiller), Bordeaux (C Ciccone, ME Lafon), Bourgoin-Jallieu (C Tellini), Brest (L Pilorgé, C Payan), Cahors (I Mendes Martin, N Wilhem), Caen (C Schanen, A Vabret), Clermont Ferrand (A Mirand, C Henquell, H Peigue-Lafeuille), Dijon (K Balay, JB Bour), Frejus (T Hubiche, P del Giudice), Grenoble (E Giraudon, S Larrat, P Morand), Haguenau (J Exinger), Lille (M Lazrek, D Hober), Limoges (S Rogez, S Alain), Lyon (I Schuffenecker, L Josset, M Jeannoël, B Lina), Marseille (L Ninove, R Charrel, X de Lamballerie), Montpellier (V Foulongne), Mulhouse (JM Delarbre), Nancy (S Berger, E Schvoerer), Nantes (M Coste-Burel), Nice (I Cannavo, V Giordanengo), Orléans (C Guillaume, J Guinard), Paris – Cochin (AS L'honneur, F Rozenberg), Paris – Necker (H Abid, M Burgard, M Leruez), Paris – St Louis (M Salmona, J Legoff), Paris – Trousseau (K Saloum, A Schnuriger), Poitiers (A Bourgoin, N Lévêque), Reims (L Andreoletti), Rennes (G Lagathu), Roanne (JB Murat, C Brechet), Rouen (V Lémée, JC Plantier), St Etienne (S Pillet, B Pozzetto), Strasbourg (M Solis, S Fafi-Kremer), Toulouse (JM Mansuy, C Mengelle, J Izopet), Toulon-CHI (A-L Toyer, C Poggi), Toulon-HIA (F Janvier), Tours (K Stefic, C Gaudy, F Barin), Versailles (S Marque-Juillet), Villefranche (E Dorangeon).