



## 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

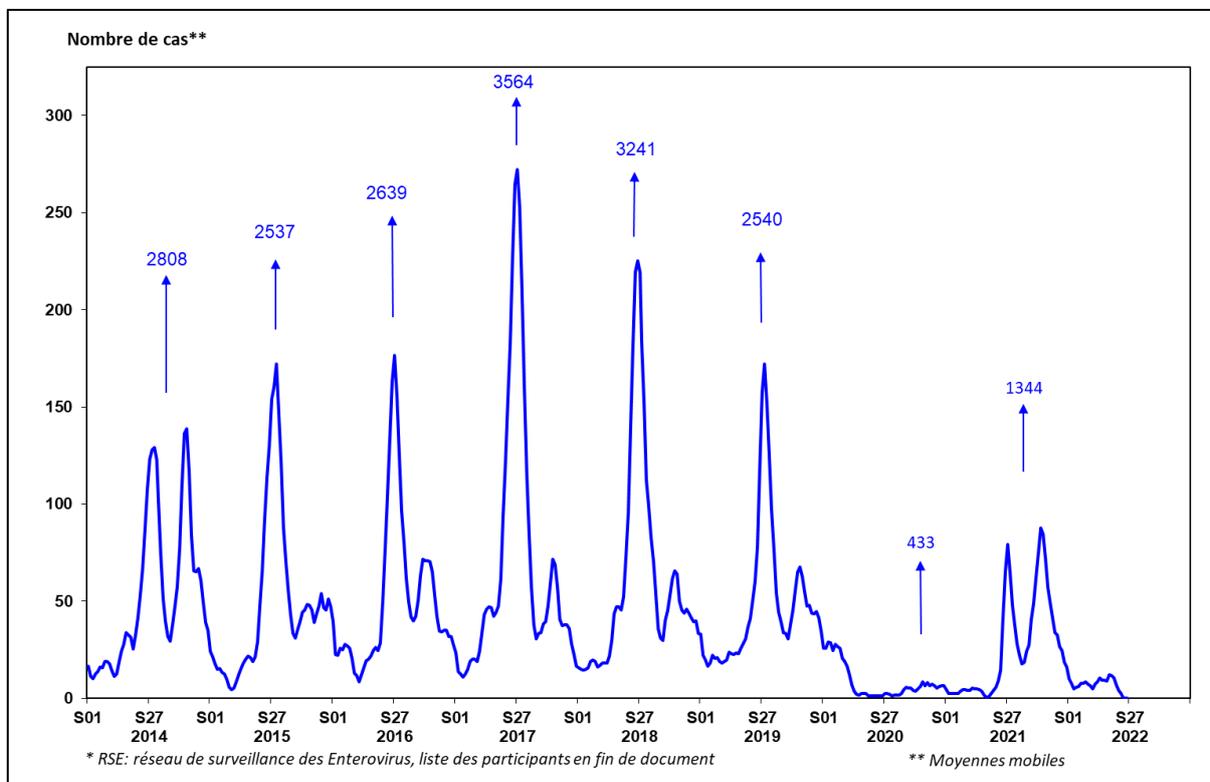
12 rue du Val d'Osne  
94415 SAINT MAURICE Cedex  
Tél : 01 41 79 68 74  
Fax : 01 41 79 68 72

## Point sur les infections à entérovirus au 14/06/2022

### Contexte

Les entérovirus (EV) se distribuent partout dans le monde. Ils circulent toute 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 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<sup>er</sup> janvier 2014 – 8 juin 2022 (données provisoires 2022, n = 178 cas)**



Les années 2020-2021, marquées par la pandémie liée au SARS CoV2 et la mise en place du confinement et des différentes mesures barrières, se sont caractérisées par une diminution drastique des cas d'infections à entérovirus (433

cas en 2020 et 1344 en 2021 contre 2540 en 2019) malgré une activité maintenue des laboratoires pour la recherche des EV. En 2022, les données préliminaires collectées grâce au Réseau de surveillance des entérovirus (RSE) au 08/06/2022 mettent en évidence un nombre plus important d'infections qu'en 2021 sur la même période. Comme en 2021, environ la moitié des patients (entre 47 et 49%) étaient des enfants de moins de 1 an.

## 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 pieds-mains-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 atteintes neurologiques plus sévères telles que 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. En effet, ces atteintes neurologiques graves semblent être plus fréquemment associées à deux types d'EV non poliomyélitiques: l'entérovirus A71 (complications majoritairement de type rhombencéphalite) et l'entérovirus D68 (myélite flasque aiguë). La circulation de ces deux types d'EV est maintenant bien établie en Europe et en France et peut donc s'accompagner d'une recrudescence d'atteintes neurologiques graves. 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, trois épidémies se sont produites en France en 2013, en 2016 et en 2019. Une recrudescence d'atteintes neurologiques sévères a notamment fait l'objet d'une alerte par le service de neuropédiatrie de l'hôpital Necker à Paris en 2016 (70 cas) et 2019 (93 cas). Les enfants de moins de 4 ans sont les plus touchés.

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), 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. Dans les atteintes 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.

En cas d'infection néonatale 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.

## 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 d'une centaine de pédiatres libéraux répartis dans toute la France (réseau PARI). La surveillance virologique de cette maladie, interrompue en mars 2020, a repris depuis fin juin 2021 suite au signalement par les pédiatres ambulatoires d'une augmentation des cas.

La ré-émergence et la circulation périodique 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 (notamment causées par ces 2 types d'EV) grâce au réseau de surveillance des infections à EV et celui de la maladie pieds-mains-bouche.

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.

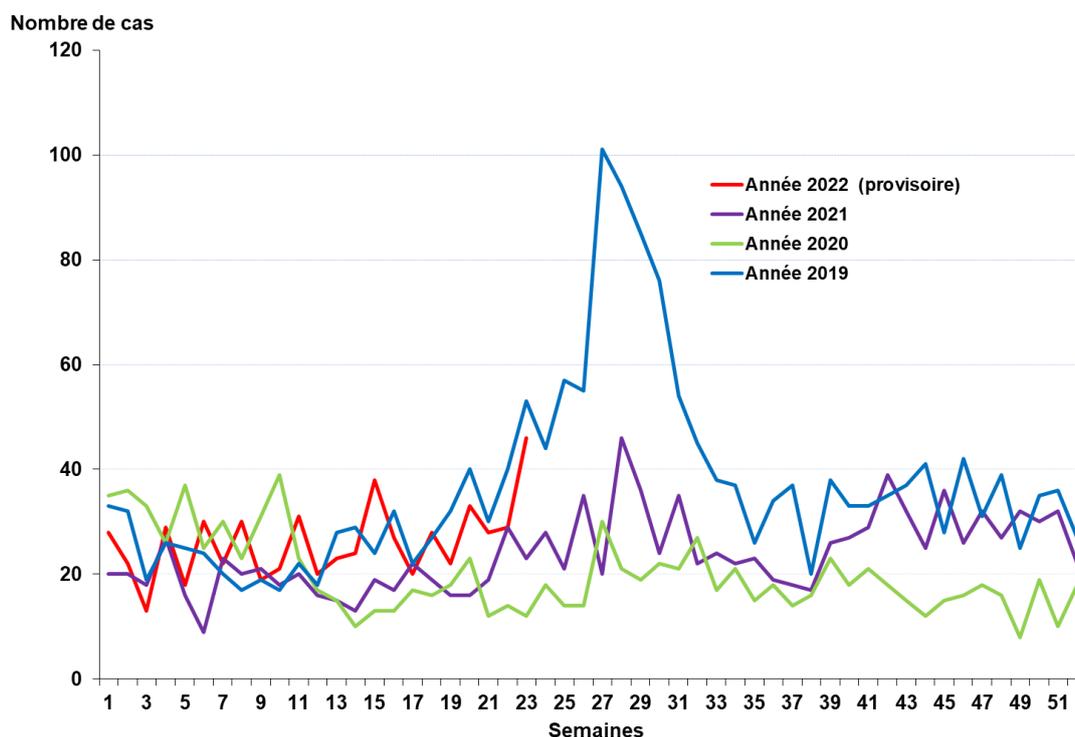
## Situation épidémiologique des méningites à entérovirus

Au cours des 5 premiers mois de 2022, les services d'urgence appartenant au système de surveillance Oscour® de Santé publique France n'ont pas observé d'augmentation du nombre de passages aux urgences pour méningites à EV jusqu'en semaine 22 (Figure 2). En semaine 23, une amorce d'ascension du nombre de passages aux urgences pour méningite à entérovirus a été rapportée. Cette amorce coïncide avec le signalement par plusieurs laboratoires du RSE d'une augmentation du nombre de cas de méningites à EV diagnostiquées lors de cette même semaine 23 (multiplication du nombre de cas par 3 à 6 par rapport aux semaines précédentes, données à consolider). De façon similaire, le nombre hebdomadaire de cas déclaré par le RSE est resté inférieur à celui observé sur la même période en 2019 (Figure 3).

La mise en place en 2020-2021 de mesures barrière pour lutter contre l'épidémie de COVID-19 (lavage des mains, utilisation de gel hydro-alcoolique, port du masque, distanciation physique) avait considérablement amoindri la circulation des EV et celle d'autres pathogènes respiratoires et entériques.

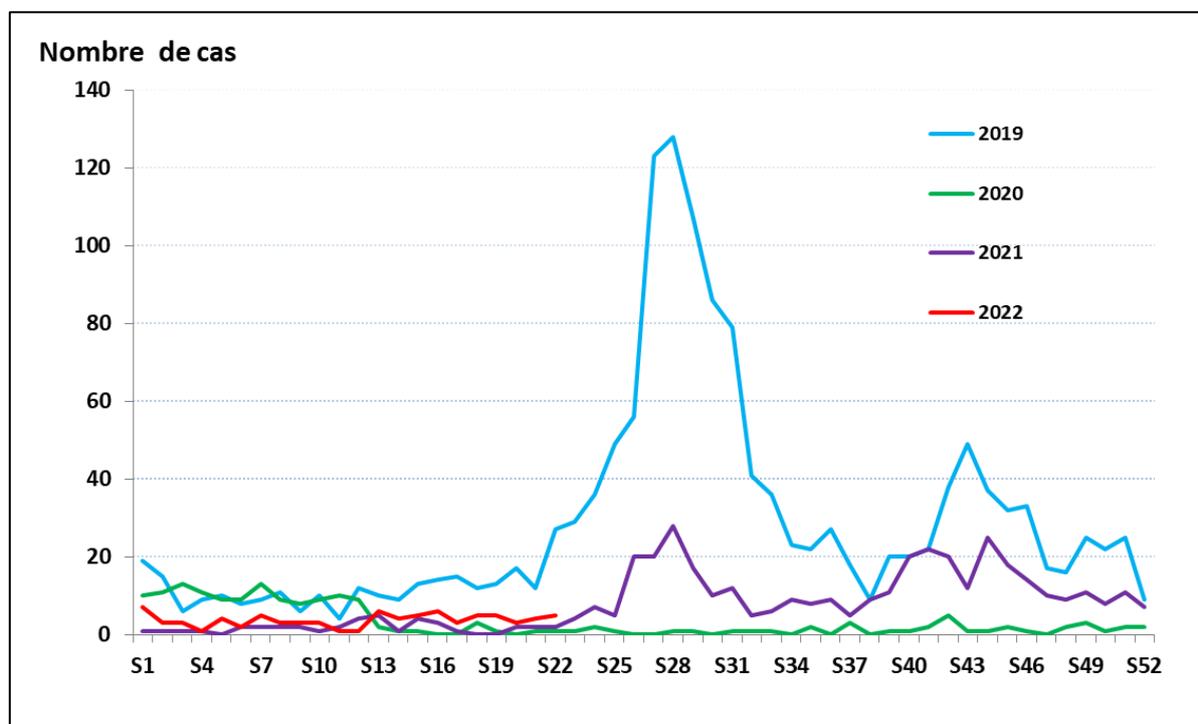
La levée progressive de ces mesures depuis mars 2022, de même que la diminution de l'immunité chez les jeunes nourrissons nés en 2020 et 2021, pourrait donc favoriser une reprise de la circulation des entérovirus cet été.

**Figure 2 - Passages aux urgences pour méningite à entérovirus, données Oscour®/Santé Publique France, France entière, comparaison 2019-2022 (2022 : semaines 1 à 23, données provisoires)**



\* Données Oscour/Santé Publique France; hôpitaux constants 2019-22 (274 services d'urgences adulte, 253 pédiatriques)

**Figure 3 – Nombre de cas avec LCS positifs pour les entérovirus, par semaine, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, et comparaison avec les années 2019-2021 (source : RSE, données provisoires pour 2022)**



En 2021, 411 cas d'infection avec détection d'EV positive dans le LCS ont été déclarés par les laboratoires du RSE (représentant 31 % des infections à EV) (Figure 3). Comme ce qui a été observé en 2020, l'épidémie de méningites à EV a été moins marquée qu'en 2019 avec deux pics minimes en semaine 28 et 44.

En 2022 au cours des semaines 01 à 22, 79 cas d'infection avec détection d'EV positive dans le LCS ont été déclarés par le RSE (44% des infections à EV). Sur 31 dossiers avec identification d'un EV, les CV-B4 et CV-B5 étaient prédominants (cf. tableau 1).

**Tableau 1 : Principaux EV identifiés dans le LCS au cours des années 2016-2022\*\*\***

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	1495 (58,8%)	969 (64,8%)	E-30 (21%), E-13 (14%)
2020	169 (39%)	87 (51,5%)	E-9 (29%) ; E-7 (10%)
2021	411	224 (54,5%)	CV-B5 (28%) ; E-18 (16%) ; E-9 (9%)
2022***	79	31 (39,2%) (en cours)	CV-B4 (39%) ; CV-B5 (23%)

\* 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 2022

### Situation épidémiologique des infections à EV-D68 et EV-A71

#### • Enterovirus D68

Depuis 2014, l'EV-D68 a émergé comme un virus à l'origine d'infections respiratoires et neurologiques sévères. La surveillance des infections à EV-D68 repose essentiellement sur le génotypage des échantillons respiratoires positifs en rhinovirus/EV, recommandé en période épidémique ou en cas d'atteintes respiratoires ou neurologiques sévères. Le nombre de cas est donc largement sous-estimé.

En 2021, une recrudescence des infections à EV-D68 a été observée dès l'été dans plusieurs pays européens, probablement en lien avec la levée des mesures barrières contre le SARS-CoV-2 : 171 infections ont été rapportées par le RSE (171/514, 33% des infections rapportées depuis 2016). Les tableaux respiratoires étaient prédominants aussi bien chez l'enfant (asthme et bronchiolite, principalement) que chez l'adulte. Trente-trois enfants ont présenté des atteintes neurologiques dont une dizaine un déficit moteur sévère associé à une détresse respiratoire majeure. Depuis 2016, les infections sont majoritairement associées au clade B3. Cependant, la comparaison des souches depuis 2016 montre une évolution progressive des souches du clade B3 avec circulation de 2 sous-clades distincts en 2021.

En 2022, 3 infections ont été rapportées en janvier, dont deux associées à des atteintes neurologiques graves chez un enfant de 4 ans et un adulte immunodéprimé de 65 ans.

#### • Enterovirus A71

Jusqu'en 2016, l'EV-A71 avait été associé à des épidémies majeures de maladies pieds-mains-bouche principalement en Asie. L'émergence d'un nouveau variant EV-A71 C1v2015 a été responsable de recrudescence d'atteintes neurologiques sévères en 2016 et 2019.

En 2021, seulement 5 infections ont été rapportées ; aucune n'était associée à une atteinte sévère. En 2022, 2 infections ont été rapportées à ce jour.

Au 08/06/2022, la surveillance ambulatoire et syndromique de la maladie pieds-mains-bouche indique une augmentation des cas depuis la semaine 20, de façon plus précoce que les années précédentes. Le coxsackievirus A10 est prédominant (13/31 cas avec identification).

## En pratique

En raison des mesures de prévention mises en place vis-à-vis de la COVID-19, les EV circulent actuellement à bas-bruit, mais la levée progressive du confinement, le risque de relâchement de l'application des mesures barrières pourrait entraîner une reprise d'activité des EV comme cela semble s'amorcer en semaine 23. La vigilance s'impose donc devant toute recrudescence des cas de méningites virales, en particulier chez les très jeunes enfants notamment parce que la faible circulation des EV en 2020 et 2021 a permis la constitution d'une plus grande proportion d'enfants sensibles aux infections à EV.

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>

### Revue synthétique

- Henquell C, Lina B. Les entérovirus. Référentiel de Microbiologie Médicale (REMIC). Société Française de Microbiologie Ed. 2018 : 675-679.
- Mirand A, Schuffenecker I, Lina B, Henquell C. Enterovirus, rhinovirus et parechovirus. Traité de Virologie Médicale 2018 ; 519-546
- 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 ? Feuilles de biologie 2016 ; 333 :17-26.

### Articles spécifiques sur les EV-A71 et EV-D68

- Helfferich J, Roodbol J, de Wit M-C, Brouwer OF, Jacobs BC and Enterovirus D68 acute flaccid myelitis working group and the Dutch pediatric GBS study group. Acute flaccid myelitis and Guillain-Barre syndrome in children: a comparative study with evaluation of diagnostic criteria. European Journal of Neurology 2022; 29: 593-604.
- Benschop K, Albert J, Anton A, Andres C, Aranzamendi M, Armannsdottir B et al. Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021. Eurosurveillance 2021; 26: 2100998.
- Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter C, Neuteboom RF, Meiners LC, Niesters HG, Brouwer OF. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present ; European Journal of Pediatrics 2019; 178:1305–1315 <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03435-3>
- Bal A, Sabatier M, Wirth T, Coste-Burel M, Lazrek M, Stefic K, Brengel-Pesce K, Morfin F, Lina B, Schuffenecker I, Josset L. Emergence of enterovirus D68 clade D1, France, August to November 2018. Euro Surveill. 2019 Jan;24(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.3.1800699.
- 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>
- 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 2022:

Amiens (D Hecquet), Angers (E Przyrowski ,A Ducancelle, F Lunel-Fabiani), Bayonne (D Leysse, A-C Jaouen), Besançon (Q Lepiller), Bordeaux (C Tumiotto, ME Lafon), Bourgoin-Jallieu (C Tellini, V Doat), Brest (L Pilorgé, C Payan), Caen (C Schanen, A Vabret), Clermont Ferrand (A Mirand, C Henquell), Dijon (K Balay, JB Bour, A de Rougemont), Frejus (T Hubiche, P del Giudice), Grenoble (S Larrat, P Morand), Haguenau (J Exinger), Lille (M Lazrek, D Hober), Limoges (S Rogez, S Alain), Lyon (I Schuffenecker, M Jeannoël, B Lina), Mantes-La-Jolie (E Riverain), Marseille (L Ninove, X de Lamballerie), Montpellier (V Foulongne, M Segondy), Nancy (S Berger, E Schvoerer), Nantes (M Coste-Burel, B-M Imbert), Nice (G Gonfrier, 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 (F Gallais, S Fafi-Kremer), Suresnes (E Farfour), Toulouse (JM Mansuy, P Trémeaux, J Izopet), Toulon-CHI (A-L Toyer, C Poggi), Tours (K Stefic, C Gaudy, F Barin), Versailles (S Marque-Juillet), Villefranche (E Dorangeon).