

Entérovirus 71 : un entérovirus comme les autres ?

L'entérovirus 71 est-il parmi nous ?

Dr Audrey MIRAND



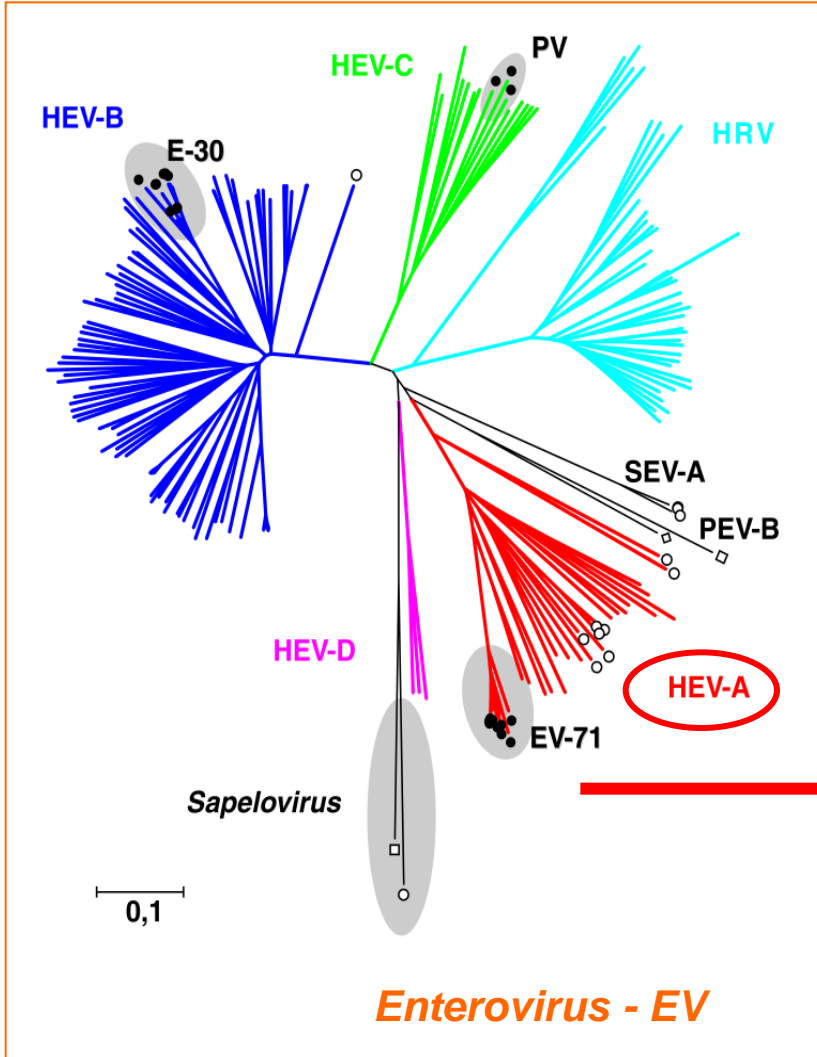
Laboratoire de Virologie
Centre National de Référence des
Enterovirus et Parechovirus -
Laboratoire associé
Pr Hélène PEIGUE-LAFEUILLE



EPIE - EA4843
Epidémiologie et pathogénie des
Entérovirus
Jean-Luc BAILLY

Entérovirus humains A (HEV-A)

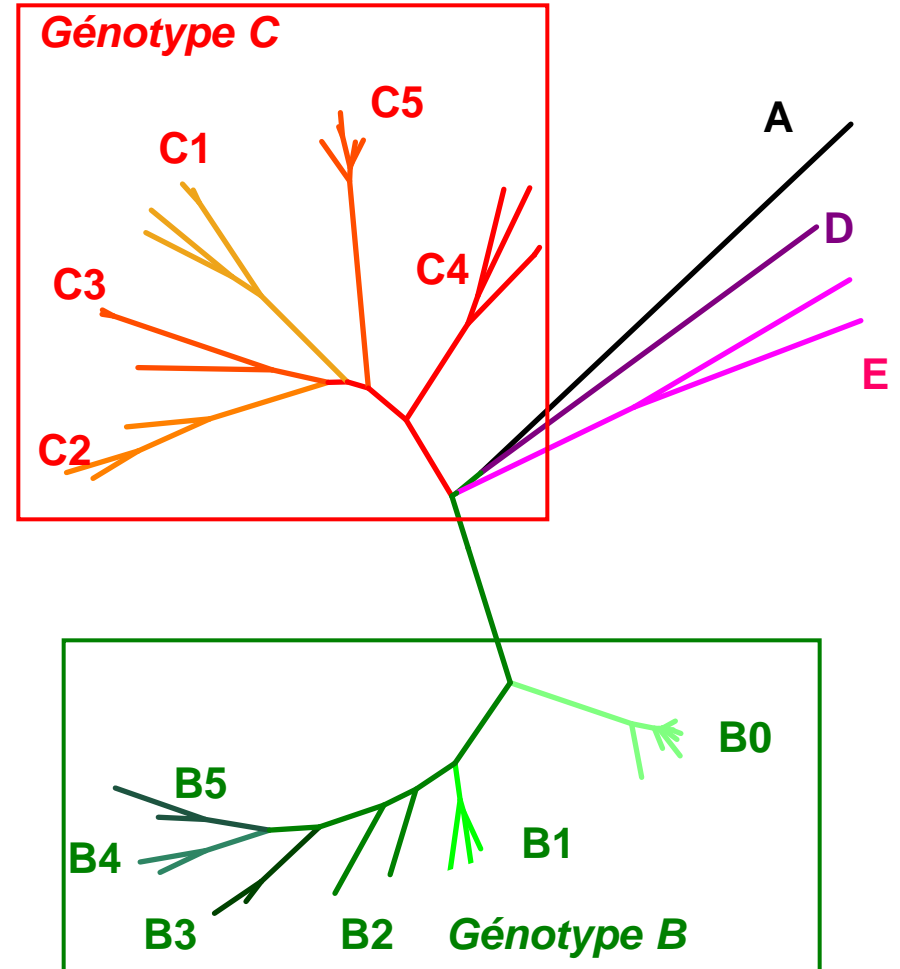
- 22 types



Bailly et al., Virologie 2008

- Entérovirus 71 : 5 génotypes

A, B et C (D et E)



HEV-A et atteintes cutanéomuqueuses

• Maladie pied main bouche - HFMD



EV71

CA16

sarawak.health.gov.my

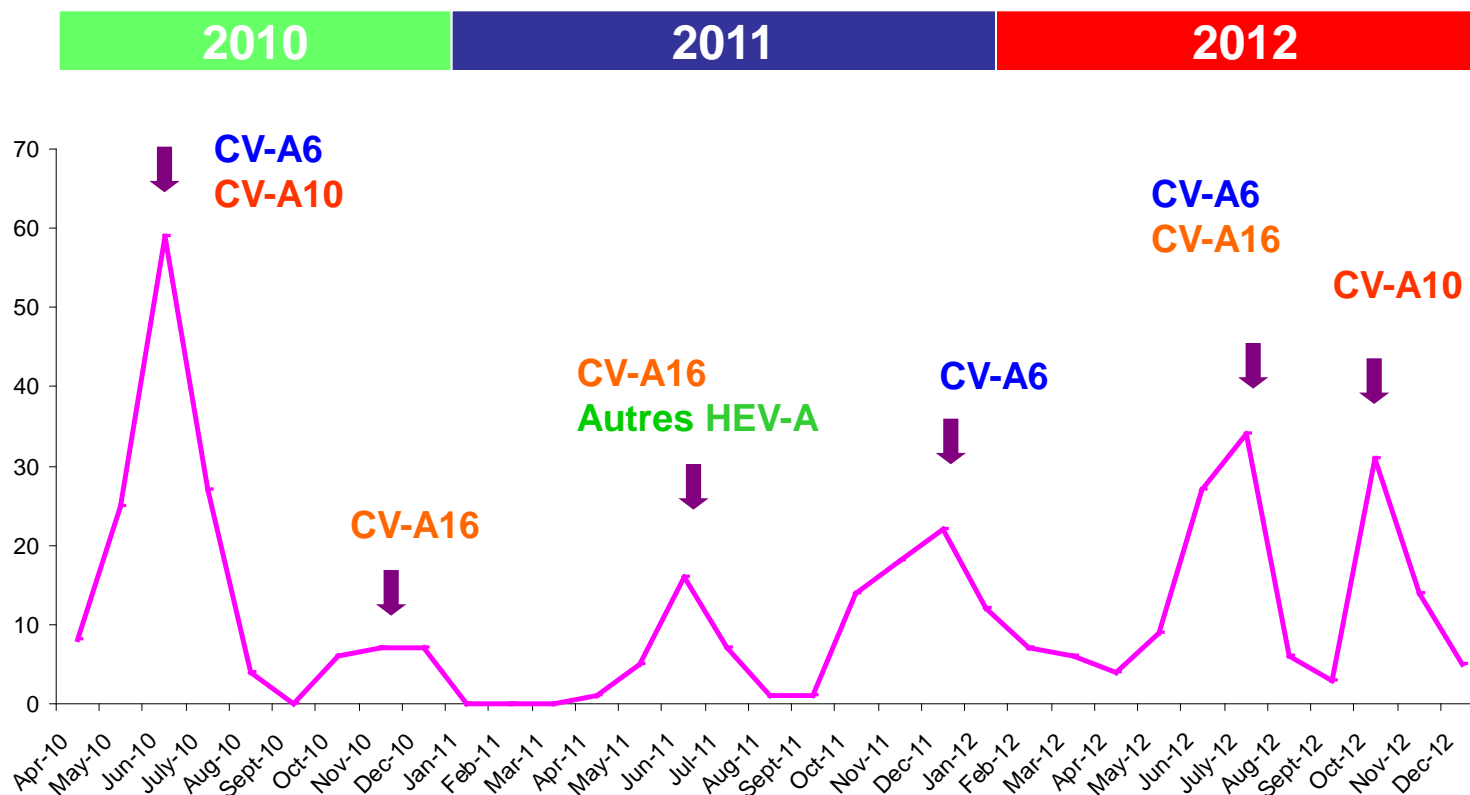
• Herpangine



Autres
sérotypes HEVA
(+HEVB)

sites-test.uclouvain.be

• Deux vagues épidémiques – Changement rapide des types d'HEV-A



Données du réseau de surveillance des syndromes PMB, Clermont-Ferrand

EV-71 et complications neurologiques (1)

- 10-30 % des enfants hospitalisés avec un PMB => **Enfants < 5 ans +++**
- Précédées ou non d'atteintes cutanéomuqueuses
- 2-5 jours après le début de la fièvre et/ou des atteintes cutanées
- **Méningites**
- **Rhombencéphalites de sévérité variable**



IRM – T2

Hypersignaux au niveau du pont + et du bulbe
Zheng et al., Neuroradiol 2011

- **stade I** : Myoclonies, ataxie, léthargie, faiblesse des membres
- **stade II** : stade I + atteinte du système nerveux autonome +/- atteinte des paires crâniennes
- **stade III** : stade II + détresse cardio-respiratoire, choc, coma

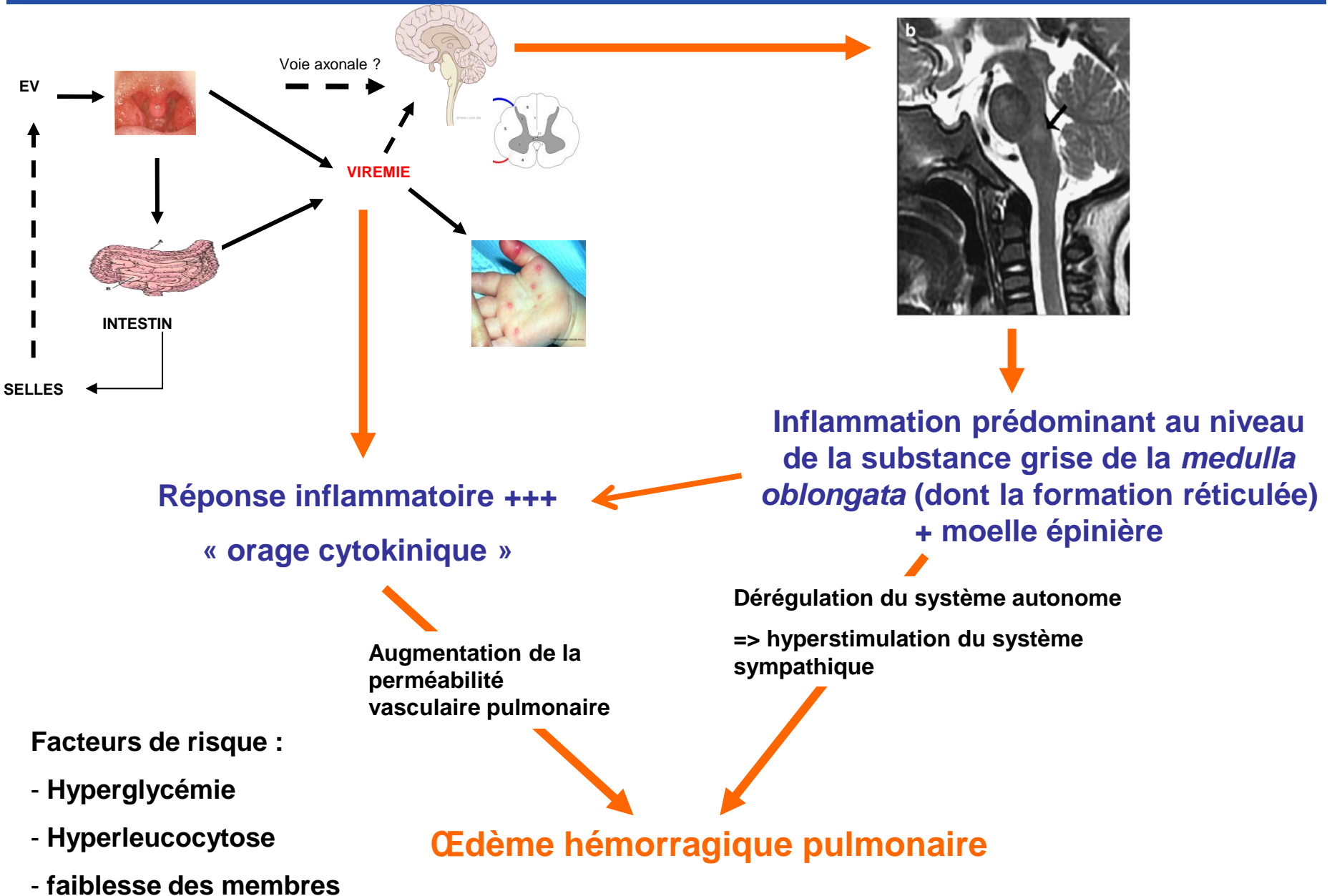
Œdème/hémorragie pulmonaire
Décès rapide

Reviewed in Ooi et al., Lancet Neurol., 2010

Chang et al., Lancet 1999

Guide de prise en charge clinique des sd PMB et herpangine, OMS 2011

Survenue de l'œdème hémorragique pulmonaire



EV-71 et complications neurologiques (2)

• Paralysies flasques aiguës



IRM – T2

Hypersignaux au niveau des cornes antérieures de la moelle épinière

Ooi et al., Lancet neurol 2010

← - Syndrome polio-like ⇔ atteinte des cornes antérieures de la moelle épinière

- Syndrome de Guillain Barré

- Myélite transverse

} rares

• Séquelles neurologiques motrices et/ou cognitives (10-20 %)

Ooi et al., Lancet neurol 2010

EV-71 : un sérotype sous surveillance

- Découvert en 1969 aux USA (selles d'un enfant avec encéphalite)

1950

1960

1970

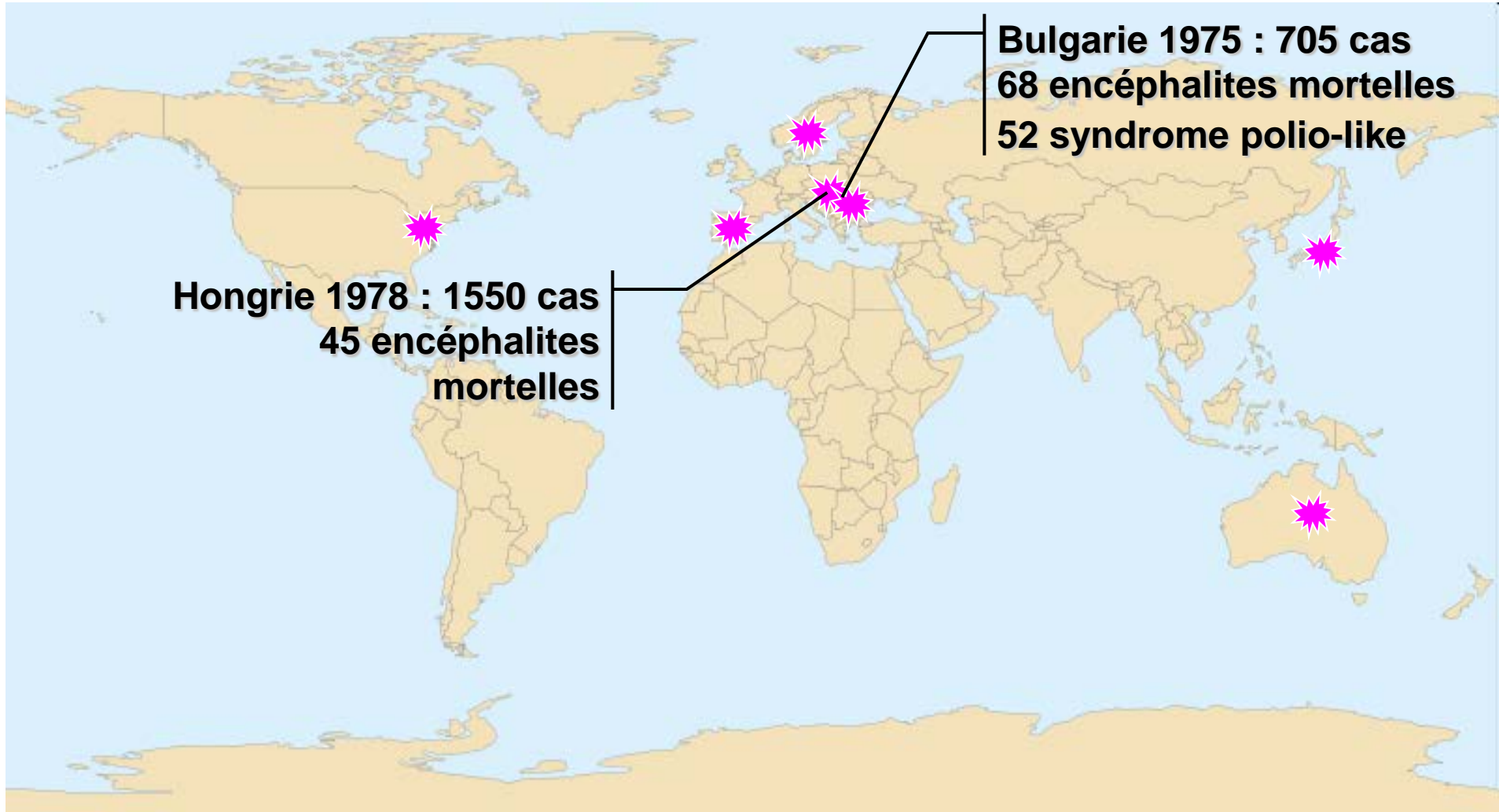
1980

1990

2000

**Hongrie 1978 : 1550 cas
45 encéphalites mortelles**

**Bulgarie 1975 : 705 cas
68 encéphalites mortelles
52 syndrome polio-like**



- **Circulation asymptomatique** *Norvège - Witsø et al., 2003 ⇔ Prévalence élevée des sérotypes HEVA*
Ecosse - Welch et al., 2003

- **Cas sporadiques d'infections** ⇔ **Surveillance basée sur les infections à EV chez les patients hospitalisés**



Réseau pédiatrique PMB : 11 infections à EV-71 entre 2010 et 2012 (/384)

- **Europe : Circulation des sous-génotypes C1, C2 et C4 depuis les années 90**

- **Emergence récente de deux lignées du sous-génotype C2**

- **Sous-génotype C4 ⇔ 6 souches isolées en 2004** *Grande Bretagne – Bible et al., 2006*

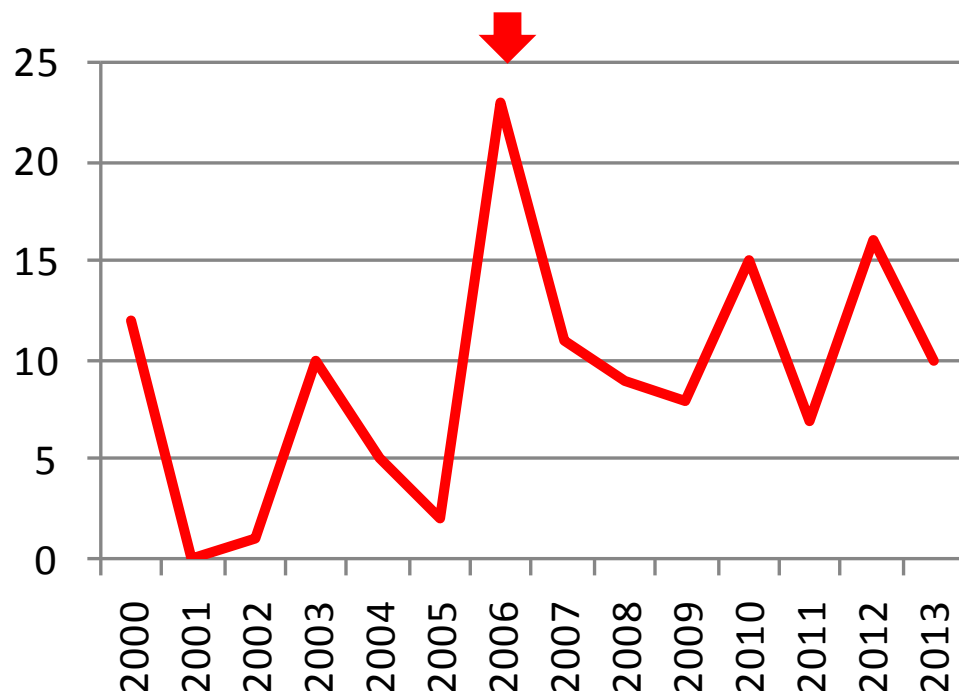
Pays-Bas – Van der Sanden et al., 2009

Autriche – Ortner et al., 2009

Allemagne – Diedrich et al., 2009

France – Mirand et al., 2010

- Patients hospitalisés (infections à EV-71 rapportées par le RSE)



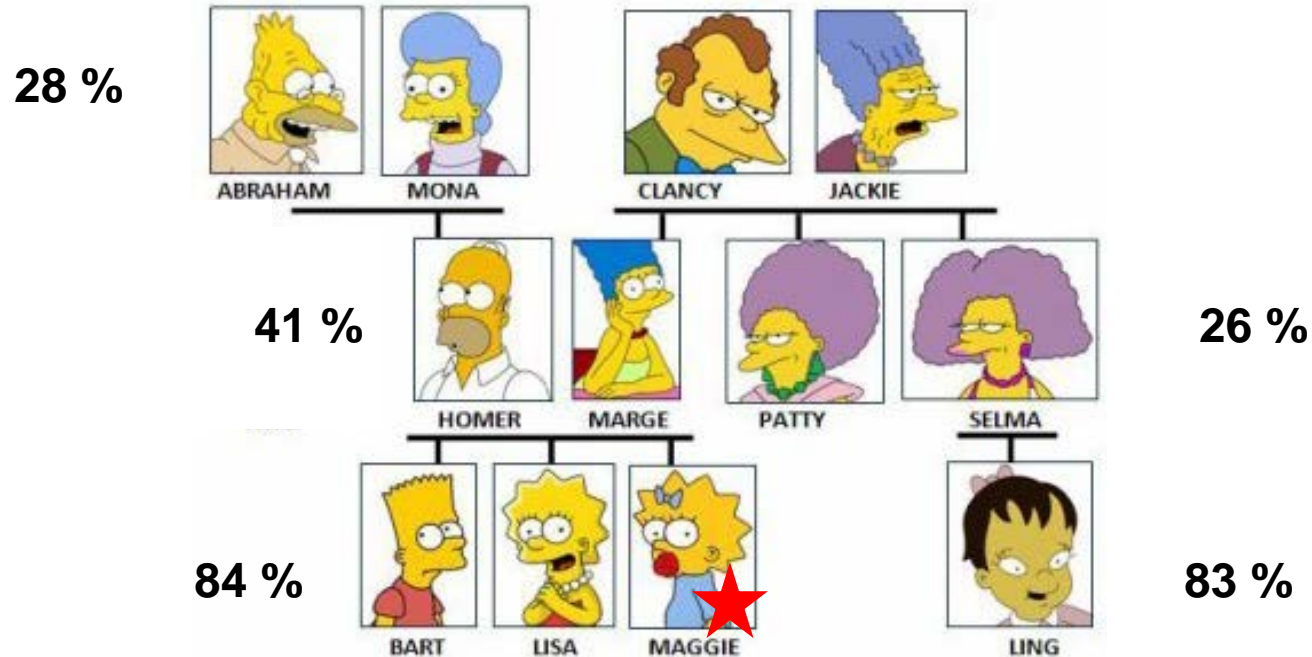
Schuffenecker et al., J Clin Virol 2011

*Données 2012 du bilan d'activité du CNR
Entérovirus/parechovirus*

En 2012 : Première détection depuis 2004 du sous-génotype C4

Et chez les adultes ? Transmission intra-familiale

- Etude Taiwanaise *Chang et al., JAMA 2004* : Cohorte de 94 familles (433 membres)



- 87 adultes infectés

- 53 % : Asymptomatiques
- 39 % : Syndrome fébrile, angine, troubles gastro-intestinaux
- 20 % : Signes respiratoires
- 8 % : Syndrome PMB

- Syndromes PMB (*Ang et al., Ann Acad Med Singapore 2009*)

- Adultes (> 15 ans) : 0,3 / 100 000 (> 55 ans) à 60,8 / 100 000 (25-34 ans)

Et chez les adultes ? Complications neurologiques (1)

- **Encéphalite** (*Hamaguchi et al., Emerg Infect Dis 2008*)

- Nov 2006 : Femme de 37 ans : Tremblements des mains, trouble de l'équilibre, Céphalées depuis 48 heures
- Admission : Fièvre à 39,3°C, raideur de nuque, ataxie du tronc, tremblements ++
IRM normale
PL : 305 leucocytes dont 82,5 % de polynucléaires neutrophiles



Acyclovir + antibiothérapie

- J4: Diplopie, dyspraxie, persistance de l'ataxie, pas de faiblesse musculaire, déséquilibre +++
IRM : hypersignaux dans la medulla, pont.



Méthylprednisolone (3 jours)

- J15 : PL : 14 leucocytes (100 % lymphocytes)
- J22 : IRM normal et récupération clinique complète à M3
- Détection de l'EV-71 dans les selles (J16) + augmentation significative du taux d'AC anti-Entérovirus 71
- Syndrome PMB chez ses 3 fils : Séquences identiques
⇔ Transmission intrafamiliale

Et chez les adultes ? Complications neurologiques (2)

- Patients immuno-déprimés : plus à risque de manifestations neurologiques
 - Cas d'une patiente sous rituximab, France 2012 (*Kassab et al., Emerg. Infect Dis, 2013*)
 - Mai 2012 : Femme de 66 ans : Fièvre depuis 10 jours, asthénie, ralentissement psychomoteur
ATCD : lymphome folliculaire grade I en rémission depuis juillet 2010 avec traitement par rituximab de soutien
- ↓ *Acyclovir + antibiothérapie*
- Apparition rapide d'une aphasie, paralysie faciale, mouvements spastiques, troubles de la conscience => Transférée en réanimation à J6 pour assistance ventilatoire
 - Ponctions lombaires : J1 : 5 leucocytes (24 % lymphocytes) / J4 / J6 : 89 GB (95 % lymphocytes)
 - IRM normale à J2 et J6 => J13 : hypersignaux dans la medulla, pont et mésencéphale
 - Décès à J32
 - Détection génomique d'un EV dans les 3 PL => EV-71 sous génotype C2
+ sang, Selles

Entérovirus 71 – Diagnostic virologique

- **Liquide céphalo-rachidien**

- Pléiocytose (10-2000 leucocytes /mm³) ou absence
- Légère hyperprotéinorachie

- **Détection du génome des entérovirus**

- **Liquide céphalo-rachidien : faible sensibilité**

- étude américaine (2003-2004) : 5/16 (31.2 %) des patients avec une RT-PCR + dans le LCR *Perez-Velez et al., CID 2007*

- étude française (2000-2009) : 4/16 (25 %) *Schuffenecker et al., j Clin Virol 2010*

- **Prélèvements périphériques**

- Gorge
- Vésicules (si présentes)
- Selles
- Serum (jeunes enfants)

=> **Meilleur « rendement » diagnostique**



Entérovirus 71 – Diagnostic virologique (2)

- **Génotypage +++**

- **Idéalement : directement à partir de l'extrait** qui a servi à faire le diagnostic (+ rapide)
 - « Sur place »
 - Envoi des extraits et des prélèvements initiaux à l'un des deux laboratoires du CNR
 - Résultat sous 5 jours ouvrables
- Peut aussi être réalisé à partir du surnageant de culture cellulaire

- **Sérologies**

- Pas d'intérêt en prospectif

Infections à entérovirus 71 – Traitement et prévention

- **Traitement symptomatique**

Pléconaril : inactif sur les EV-71

- **Règles d'hygiène universelles**

- **Mise au point d'un vaccin spécifique EV71 : Phase III** (*Zhu et al., Lancet 2012, 2013*)

- **Vaccin inactivé (souche C4)**
- **Essai randomisé en double aveugle avec placebo**
- **> 10000 participants (6-35 mois)**
- **Efficacité : 90 % pour la maladie pied-main-bouche**

80,4 % pour les autres manifestations cliniques associées à l'EV-71 (signes digestifs, respiratoires ...)

Conclusions

- Quand penser à une infection à EV-71

⇔ **Quand on pense à une infection à EV**

- **Méningite**

- **Encéphalite** => Chez l'immuno-compétent

=> Chez le patient immuno-déprimé

Attention au rituximab ⇔ Diminution de l'immunité humorale

- **Syndrome PMB / herpangine** (plutôt rare chez les adultes)

! Femme enceinte et herpangine => risque

d'hypotrophie, prématurité et de petit poids à la naissance

(Chang et al., AJOG 2010)

- **Veille épidémiologique : Emergence de l'entérovirus 71**

=> **Investigation « poussée » des infections neuro-méningées associées à un EV**

=> **Surveillance des syndromes pied-main-bouche**



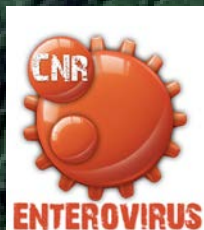
**Virologie – Laboratoire associé du CNR
Entérovirus/Parechovirus**

Pr Hélène Peigue-Lafeuille

**EA4843 – Epidémiologie et pathogénie
des infections à entérovirus**

Dr Jean-Luc Bailly

**Dr Cécile Henquell
Dr Martine Chambon
Dr Christine Archimbaud
Dr Christel Regagnon
Dr Amélie Brebion
Gwendoline Jugie
Nathalie Rodde
Isabelle Simon
Romain Volle, Doctorant
Chervin Hassel, Doctorant**



**Laboratoire coordonnateur
Dr Isabelle Schuffenecker
Pr Bruno Lina**