

# Entérovirus 71 : un entérovirus comme les autres ?

*L'entérovirus 71 est-il parmi nous ?*

Dr Audrey MIRAND



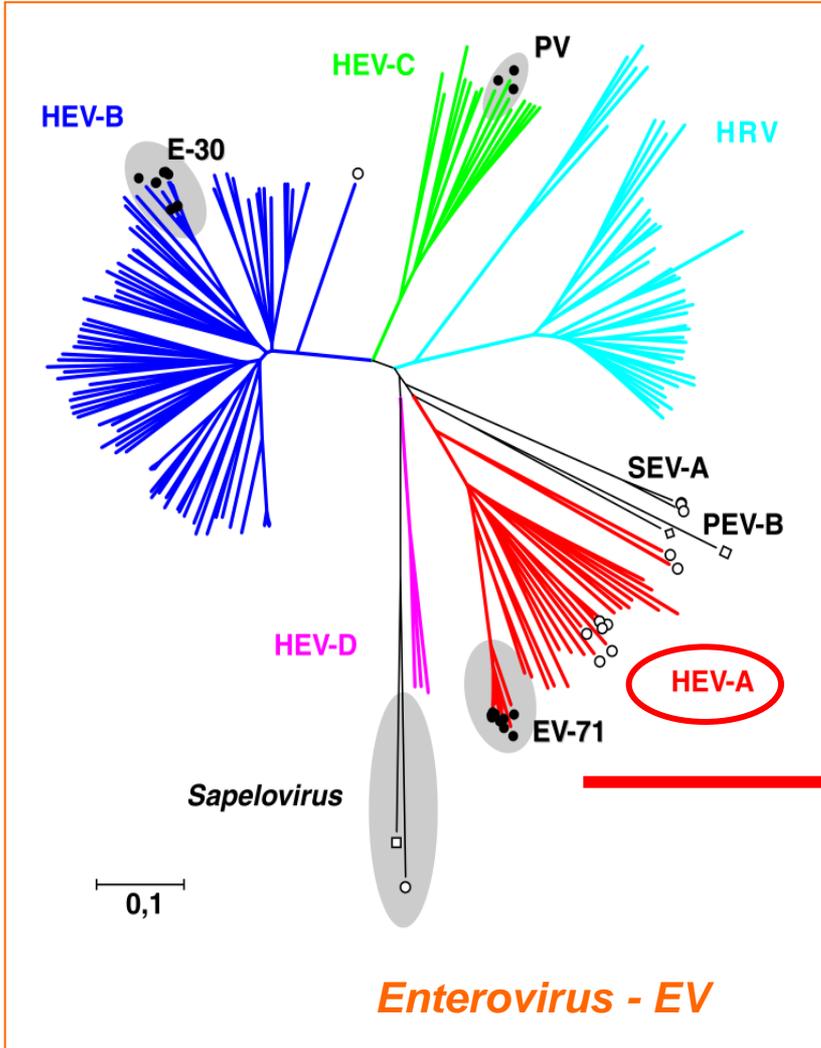
**Laboratoire de Virologie**  
**Centre National de Référence des**  
**Enterovirus et Parechovirus -**  
**Laboratoire associé**  
**Pr Hélène PEIGUE-LAFEUILLE**



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

# Entérovirus humains A (HEV-A)

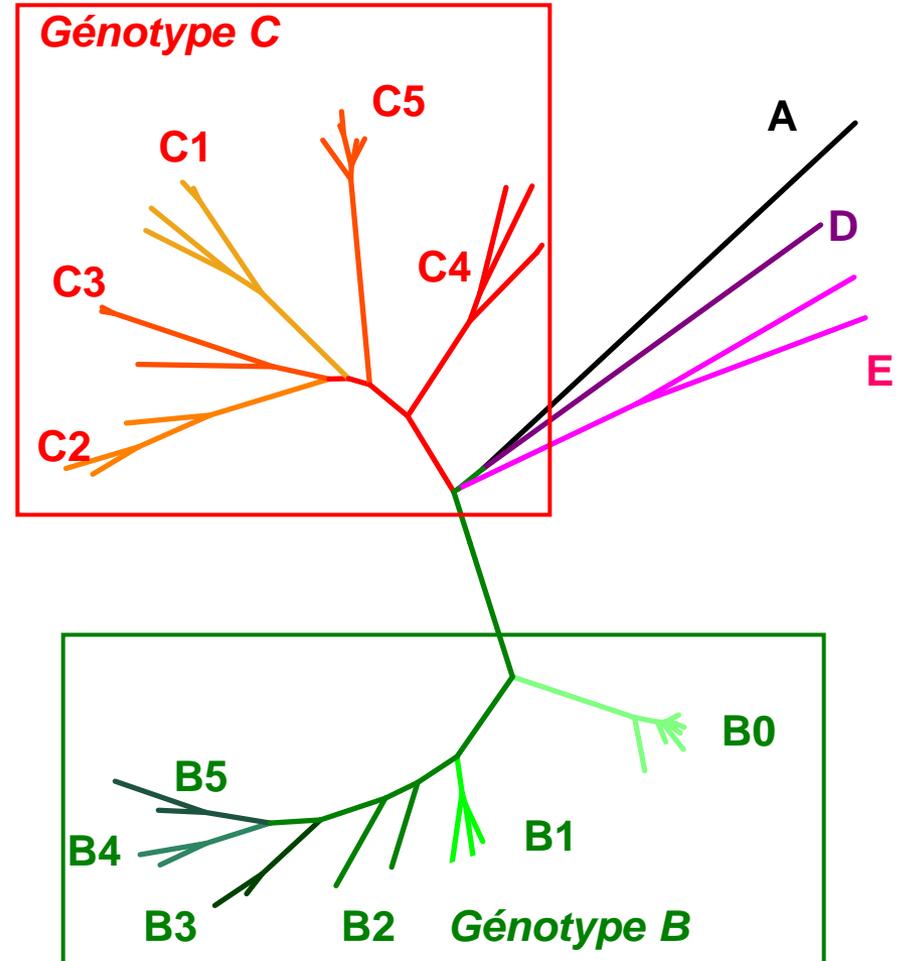
- 22 types



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

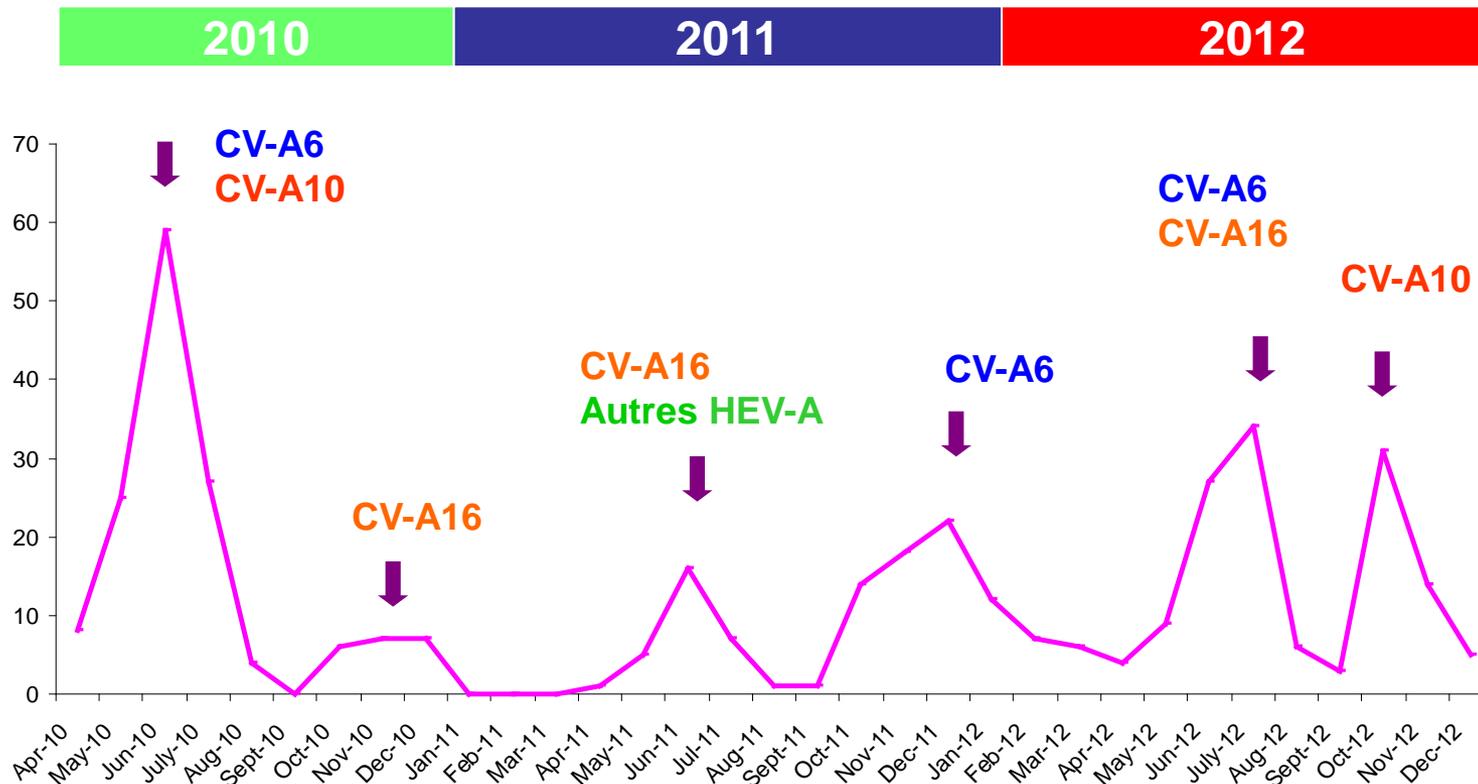
## • Herpangine



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

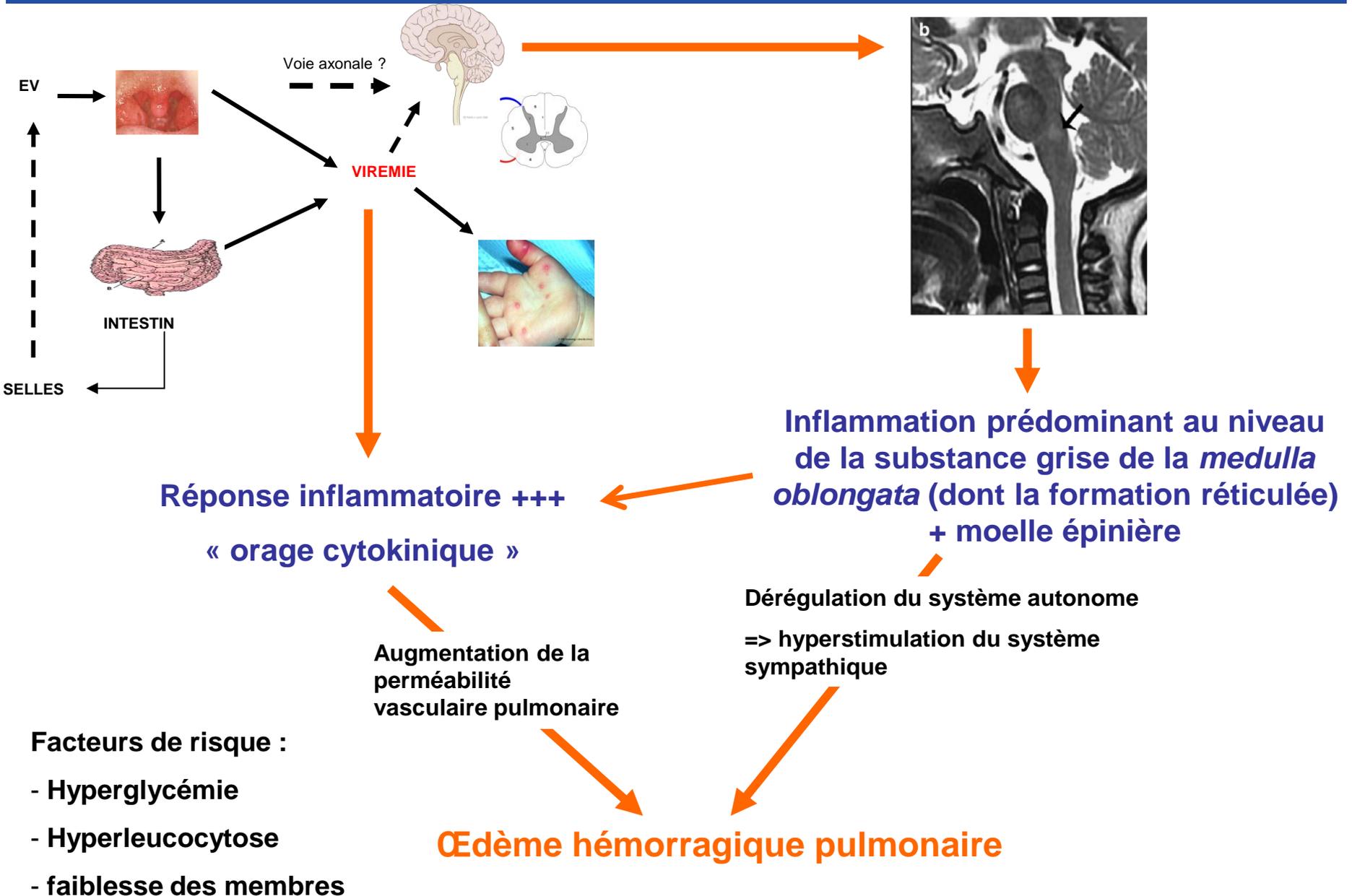
**Œdème/hémorragie pulmonaire**  
**Décès rapide**

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

*Chang et al., Lancet 1999*

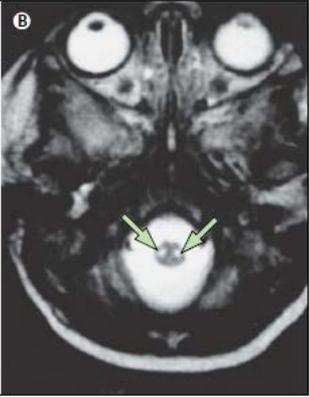
*Guide de prise en charge clinique des sd PMB et herpangine, OMS 2011*

# 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

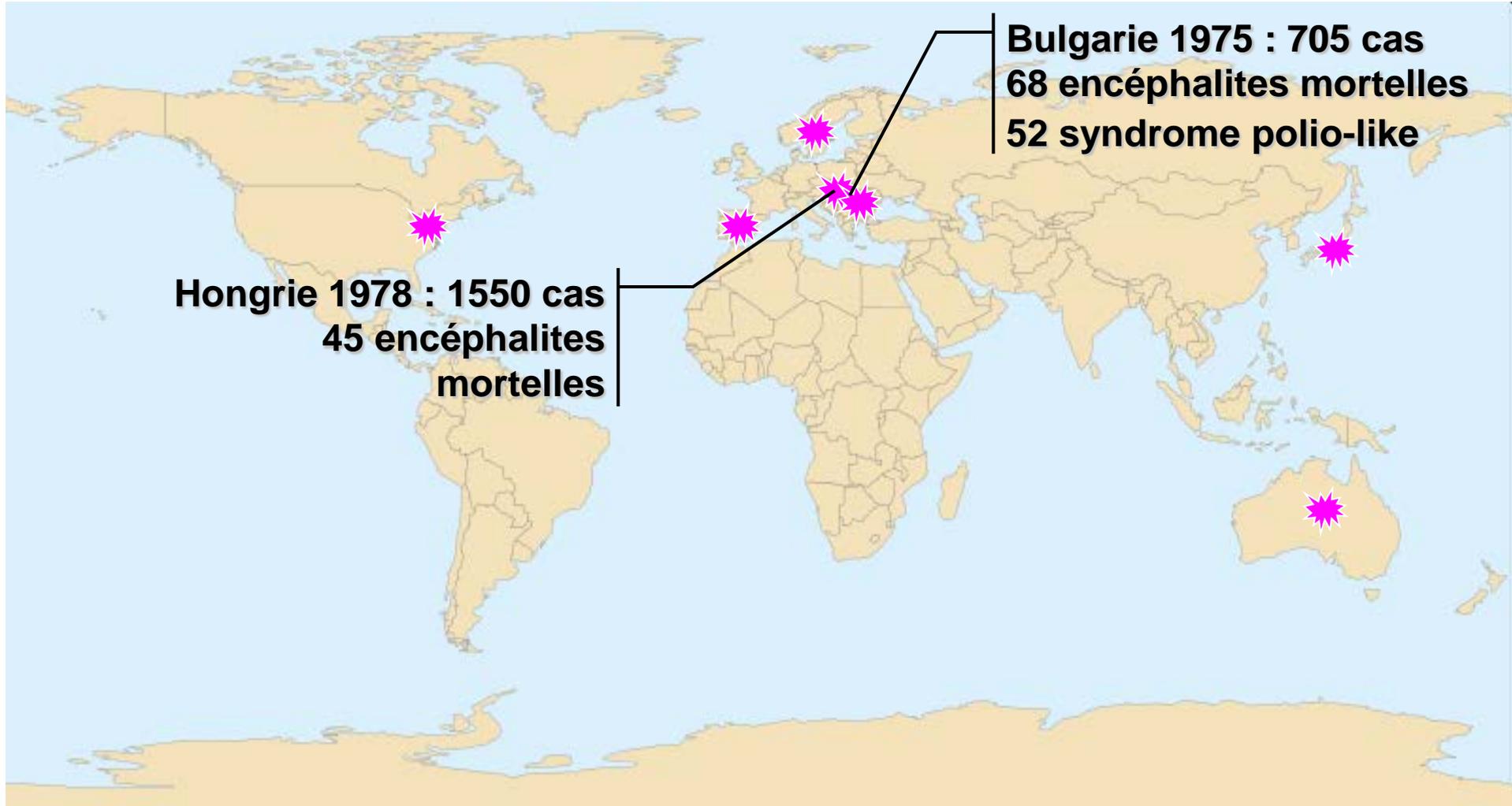
1980

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*

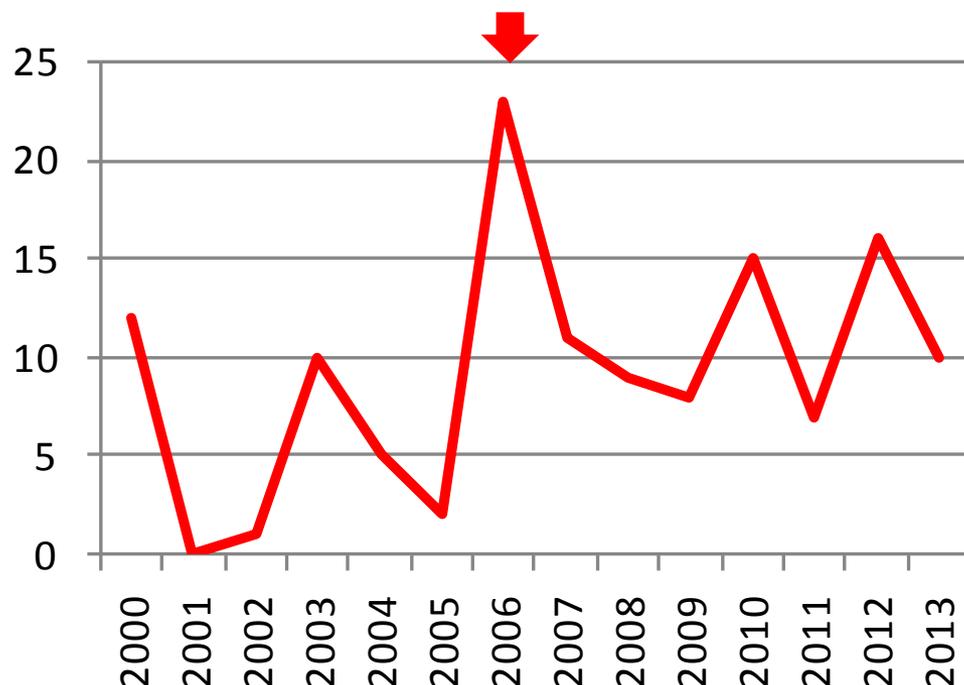
*Pays-Bas – Van der Sanden et al., 2009*

*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)



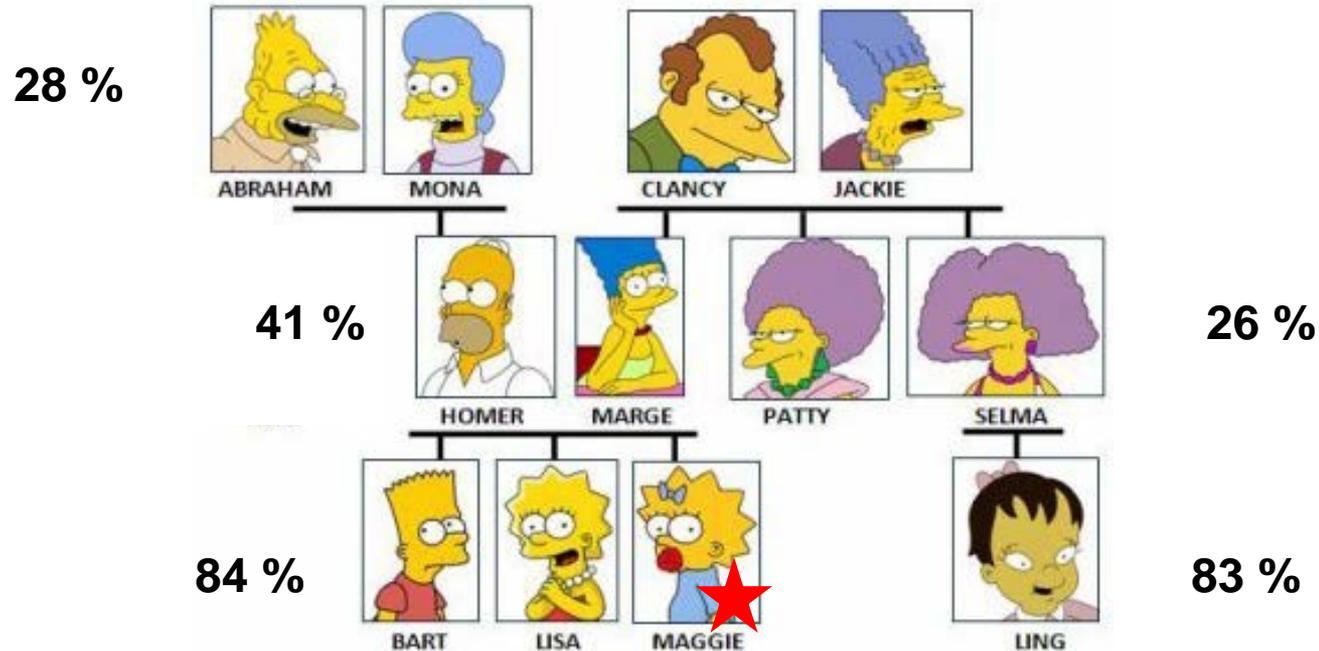
*Schuffenecker et al., J Clin Virol 2011*

*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 /mm<sup>3</sup>) 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*

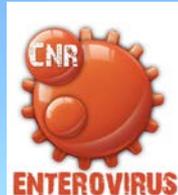
*d'hypotrophie, prématurité et de petit poids à la naissance*

*(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**



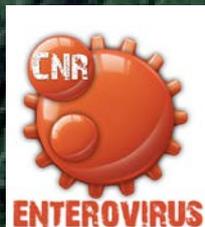
**Virologie – Laboratoire associé du CNR  
Entérovirus/Parechovirus**

**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**