

# MYELITES AIGUES maladie émergente ?

Thomas de Broucker  
Service de Neurologie, CH de Saint-Denis (93)

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  NON

# Les myélites aiguës 1

- Atteinte médullaire évolutive sur quelques heures à quelques jours (4h-21j)
- Tableau neurologique témoignant d'une atteinte médullaire prédominante

- Centrale = atteinte des voies
  - Motrices
  - Sensitives
  - Autonomes
- Périphérique = segmentaires



## Syndromes variés :

- Myélites transverses
  - Limitées
  - Extensives
- Atteintes spécifiques :
  - Fasciculaires
  - Corne antérieure
  - Centromédullaires
  - Territoires artériels



*Streptococcus constellatus*

**les causes extramédullaires intra ou extradurales doivent être éliminées** 3

- **Diagnostic positif et différentiel**
  - Clinique / anamnèse
  - IRM médullaire et cérébrale
  - Bilan sérique infectieux, inflammatoire, auto-immun
  - LCS (après IRM)
  - Biopsie neurochirurgicale (exceptionnelle)



Anti MOG



Infarctus médullaire

### Causes des myélites transverses

NMO-SEP	Maladies de système	Infarctus médullaires	Maladies infectieuses	Idiopathiques
38%	20%	19%	17%	15%



Schistosomose



Neurosyphilis



Méningomyélite COVID19



Poliomyélite antérieure aiguë



Myélite due au WNV

- **Causes inflammatoires non infectieuses :**

- Sclérose en plaques
- Neuromyérites optiques autoimmunes (anti AQP4 et anti-MOG)
- Maladies de système : sarcoïdose, lupus, Gougerot-Sjögren
- ADEM

- **Causes infectieuses**

- Bactériennes : BK, borréliose, bartonellose, mycoplasme, brucellose, syphilis
- Virales : **herpes virus** (HSV, VZV, EBV, CMV), **entérovirus** (dont polio), hépatites A, B, C, E, **flavivirus** (WNV, JE, Zika, dengue), Chickungunya, SARS-CoV2, Ebola (?)
- Parasitaires : toxocarose, schistosomose, cysticercose, toxoplasmose

- **Certains diagnostics sont des urgences thérapeutiques**

- Corticoïdes, échanges plasmatiques
- Antibiotiques/antiviraux/antiparasitaires/antifongiques

# Maladie émergente, définition

**maladie causée par un agent infectieux** (d'origine bactérienne, virale, parasitaire, fongique ou un prion) ou présumée telle, inattendue, affectant l'homme ou l'animal ou les deux.

Elle est inattendue

- parce qu'elle est **réellement nouvelle** (nouvel agent infectieux), *ou*
- parce que son **identification est récente** (nouvelle capacité à faire le diagnostic), *ou*
- parce que son **agent infectieux s'est modifié en acquérant de nouvelles caractéristiques** (nouvelle expression clinique ou épidémiologique, gravité modifiée, résistances aux traitements, etc.), *ou*
- parce qu'elle a été oubliée et que sa réapparition est inattendue (**ré-émergence**)



- Depuis 2014...

- Chickungunya
- Zika
- Ebola
- SARS-CoV2

Ont été la cause de rares myélites aiguës

- Depuis 2014...

- EV-D68\*
- EV-A71\*
- EV-C105\*

Ont été identifiés comme responsables d'épidémies de myélites flasques aiguës polio-like

Karen Roos. Curr Opin Pediatr. 2016;28:107–113

- Virus

- EV 71\*
- Parechovirus
- Arboviroses (WNV\*, JEV\*, TBEV\*, Toscana, Chickungunya, Nipah, Hendra, Cyclovirus)

\* Peuvent provoquer des paralysies flasques aiguës

- Bactéries

- *Borrelia miyamotoi*
- *Neisseria meningitidis*

- Mycoses

- *Cryptococcus gattii*

- Parasites

- Amibes ( *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*, *Acanthamoeba spp*)

# Acute Flaccid Myelitis (AFM) 2020 Case Definition\*

<https://www.cdc.gov/nndss/conditions/acute-flaccid-myelitis/case-definition/2020/>



**Critère clinique :** Une maladie avec apparition d'un déficit flasque aigu d'un ou de plusieurs membres

**Critères paracliniques = IRM**

Le LCS est lymphocytaire (pléiocytose) et normoglycorachique\*

*Confirmation :*

Lésion médullaire correspondant à une atteinte de la substance grise sur un ou plusieurs segments vertébraux  
ET exclusion des lésions vasculaires, tumorales, ou malformatives

*Présomption :*

L'atteinte médullaire prédominante de la substance grise ne peut pas être affirmée  
ET exclusion des lésions vasculaires, tumorales, ou malformatives

Un EMG et un bilan biologique peuvent permettre d'éliminer un Guillain-Barré, une atteinte musculaire aiguë\*

## Classification des cas

### **Suspect**

Cas compatible cliniquement, mais informations insuffisantes pour le classer comme 'probable' ou 'confirmé'

### **Probable**

Cas cliniquement compatible et présomption IRM sans confirmation  
Pas de diagnostic alternatif évident

### **Confirmed**

Cas cliniquement compatible et confirmation IRM  
Pas de diagnostic alternatif évident

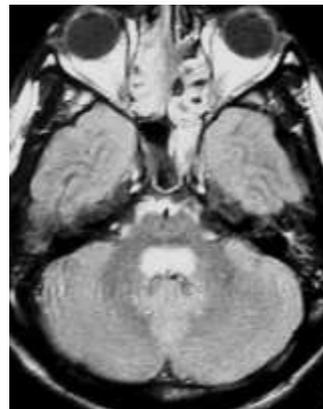
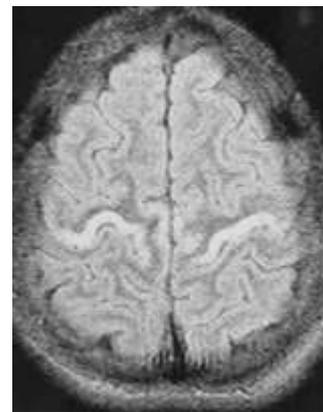
\*Traduction et compléments TdB



# Une histoire exemplaire

- **Homme de 18 ans, rapatrié du Maroc le 22-11-2003 pour**
  - Fièvre élevée depuis 15-11 sans pt d'appel ; déficit ascendant des 4 membres + bulbe en quelques jours
  - LCS 487 GB dont 80% lymphocytes, Pr=1,26g/l, normoglycorachie
  - Coma aréactif (y compris réflexes du tronc) durant 3 semaines
  - Récupération très partielle des capacités motrices : occlusion palpébrale, phonation  $\pm$ , déglutition 0
  - Tétraplégie persistante à un an

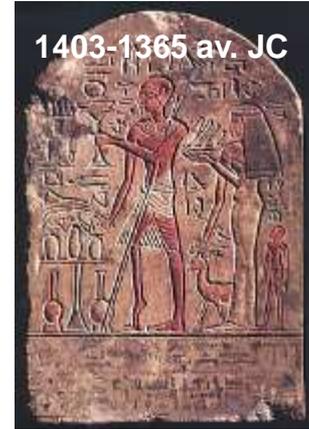
**Bilan étiologique exhaustif : PCR entérovirus LCS et selles positive. PCR polio <0.**



# Les entérovirus et le système nerveux

## Les virus de la Poliomyélite Antérieure Aiguë (1, 2,3)

- Maladie endémique connue depuis l'antiquité
- 1890 : première description d'une épidémie de PAA
- Extension : de la Scandinavie au reste de l'Europe
- Schéma d'extension identique aux USA
- France : épidémies récurrentes depuis 1885
  - 1954-55 : 5000 cas
- 1988 : 125 pays touchés, 350 000 cas annuels
  - Plan OMS d'éradication mondiale (vaccin oral >>vaccin tué)
- Éradication quasi achevée sauf :
  - Pakistan, Afghanistan, Nigeria (méfiance du vaccin)
  - Foyers de variants vaccinaux circulants (Nigeria, Congo, Somalie, Papouasie NG)
  - N<100 cas/an actuellement recensés



1403-1365 av. JC

Enfants  $\leq 5$  ans

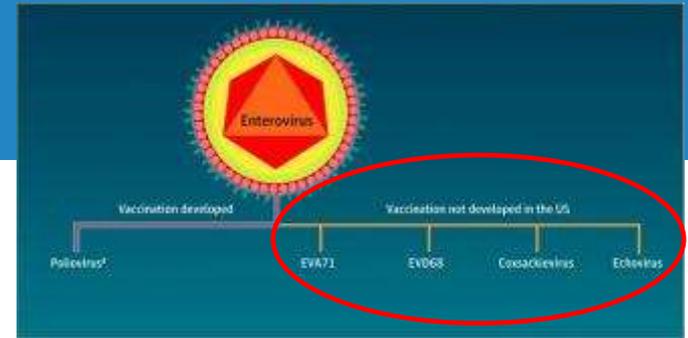
Formes paralysantes = 0,5%



Situation de la poliomyélite en 2018

# Les entérovirus et le système nerveux

Que nous disent les données bibliographiques sur le risque d'émergence d'entéroviroses polio-like ?



Enterovirus Species	Types	Recent Outbreaks
A	Coxsackievirus 1–8, 10, 12, 14, 16 Enterovirus A71, A76, A89, A90, A114, A119, A120, A121	Severe Hand-Foot – and Mouth Disease due to CVA6, CVA16, and A71 in many countries
B	Coxsackie B 1–6, A9, Echovirus 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33 Enterovirus B 69, 73–75, 77–88, 93, 97, 98, 100, 101, 106 and 107	Neonatal sepsis due to CVB1
C	Coxsackie virus A1, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 24, Enterovirus C 95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116–118 Poliovirus 1–3	Small outbreaks of cVDPV and paralytic disease to newer EV-C viruses
D	EVD68, D70, D94, D111	Worldwide reports of EVD68 respiratory diseases. Association with acute flaccid myelitis

# Pan-viral serology implicates enteroviruses in acute flaccid myelitis

Ryan D. Schubert, Isobel A. Hawes, [...] Michael R. Wilson  
*Nature Medicine* **25**, 1748–1752(2019)

nature medicine

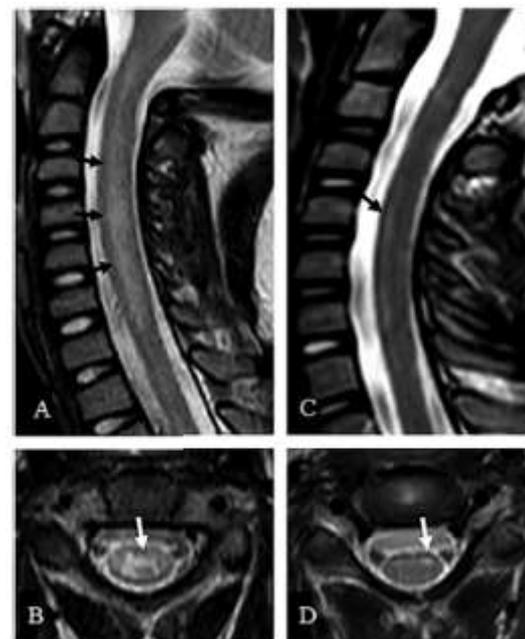
- 42 AFM (2018) vs 58 ‘autres maladies neurologiques’
- Âges médian 37,8 mois vs 120
- Ultra-Deep Metagenomic Next-Generation Sequencing Rarely Detects Enterovirus in AFM
  - EV-A71 : un cas (connu positif en RT-PCR)
- Pan-viral CSF VirScan Testing Detects Enterovirus Antibodies in AFM
  - Détection significative d'une famille virale : Picornaviridae, genre Enterovirus (62% vs 7%)
- Enterovirus VP1 ELISA confirms VirScan Findings
  - *Nous avons tenté d'identifier les signatures sérologiques spécifiques de l'EV-A71 ou de l'EV-D68 en utilisant les tests ELISA VirScan et VP1, mais les deux tests ont produit une réactivité croisée chez les patients présentant des infections connues par l'EV-A71 ou l'EV-D68*

**These results supports the notion that EV infection likely underlies the majority of AFM cases tested in this study.**



# Les paralysies/myélites flasques aiguës dues aux entéroviroses non poliomyélitiques : EV-D68

- **1970-2013 : rapports de cas sporadiques**
  - US 26 cas, reste du monde 699 cas
  - Formes respiratoires principalement
- **2014 : première année d'émergence**
  - Contexte d'épidémie EV-D68
  - Définition de cas : AFM + IRM (+ EV-D68)
  - US : 107 cas d'AFM + >1000 cas 'respiratoires'
  - Europe, Canada, Asie : foyers de formes respiratoires EV-D68 + (>2000 cas) + 11 cas d'AFM
  - Cible infantile prédominante mais pas exclusive



# Les paralysies/myélites flasques aiguës dues aux entéroviroses non poliomyélitiques : EV-D68

USA 2014-2018  
Cas d'AFM confirmés



Épidémies biennales d'EV-D68 concomitantes

- 2016 : 149 cas d'AFM aux USA, (29 cas en Europe)
- 2018 : 233 cas d'AFM aux USA, 40 cas déclarés au UK dont 9 EV-68

*La plupart des cas avec confirmation EV-D68*

- Saisonnalité (automne), âge médian 5,3 ans, délai d'apparition des paralysies  $\leq 5j$

Contemporary Circulating Enterovirus D68 Strains Have Acquired the Capacity for Viral Entry and Replication in Human Neuronal Cells



- Démonstration expérimentale de la capacité d'infection neuronale de souches contemporaines de EV-D68 (épidémie 2014)
- Modèle animal de paralysie des membres postérieurs de la souris par inj IM de la souche neurotrope de EV-D68

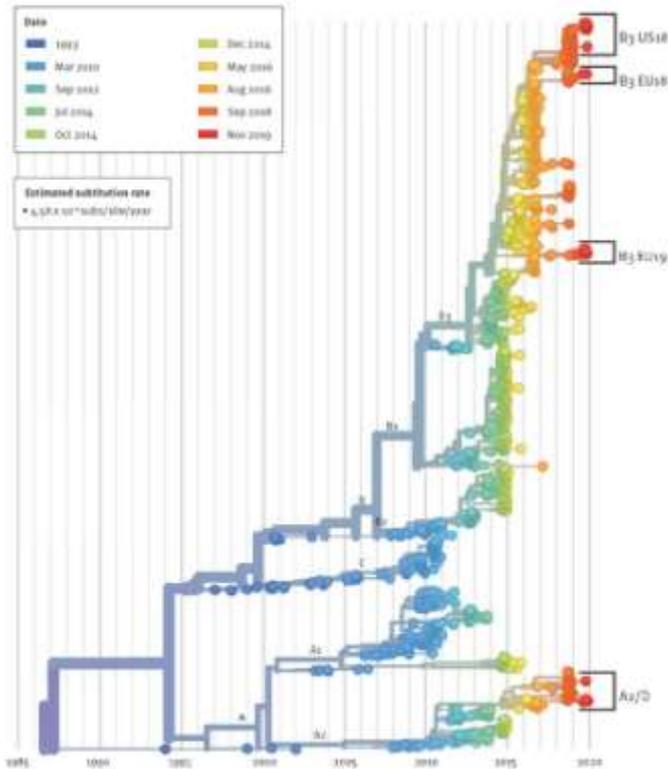
# Les paralysies/myélites flasques aiguës dues aux entéroviroses non poliomyélitiques : EV-D68

Europe, multicentrique, 2016, 29 cas

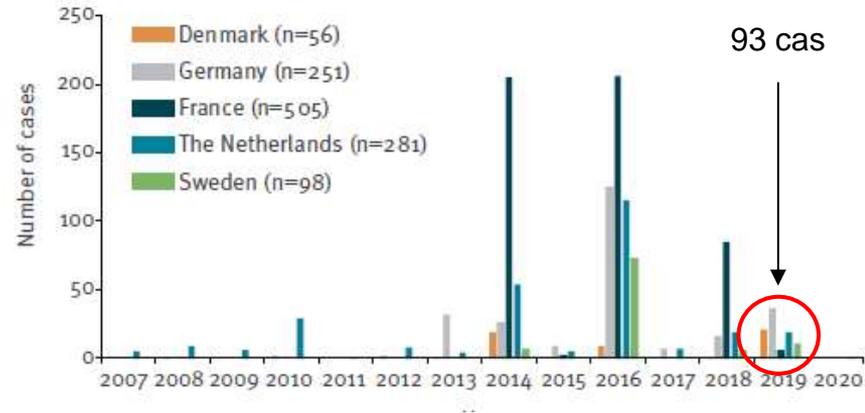
- **Tableau stéréotypé**
  - Âge médian 4 ans (1,6-55)
  - Symptômes respiratoires fébriles précessifs de quelques jours (0-8) l'atteinte neurologique ;
  - symptômes digestifs possibles dans ¼ des cas
  - Installation de paralysies des membres
    - $\geq 1$  membre dans tous les cas, les 4 membres dans 55% des cas, Asymétrique
    - Nerfs crâniens dans 60% des cas
    - Hypo-aréflexie : 87%
    - Support ventilatoire nécessaire : 66%
  - IRM médullaire pathologique 92%, anomalie pontique/bulbaire 68%
  - LCS méningite lymphocytaire aseptique 91%
  - PCR EV-D68 + 100% (dont 8 % dans le LCS, 99% tractus respiratoire et/ou selles)
  - Évolution : DC 7%, pas de séquelles 11%



# Les paralysies/myélites flasques aiguës dues aux entérovirus non poliomyélitiques : EV-D68



Yearly variation in detection of enterovirus D68 in five European countries, 1 January 2007–15 January 2020 (n = 1,191)



- Apparition en Europe d'un nouveau sous-génogroupe B3 d'EV-D68
- Afrique de l'Ouest 2016 : B3 = 63% de 567 cas d'AFM (EID 2020)
- Intérêt d'une surveillance maintenue y compris dans les années à faible prévalence anticipée

# Les paralysies/myélites flasques aiguës dues aux entéroviroses non poliomyéelitiques : EV-A71

- **EV-71 : responsable du syndrome pieds-mains-bouche (avec le CV-A16)**
  - Épidémies estivales (près d'un million de cas en Chine, 1% formes sévères, >300 décès)
  - Méningites, méningoencéphalites (tronc cérébral, thalamus), **myélites flasques aiguës** attribuables à EV-A71\*

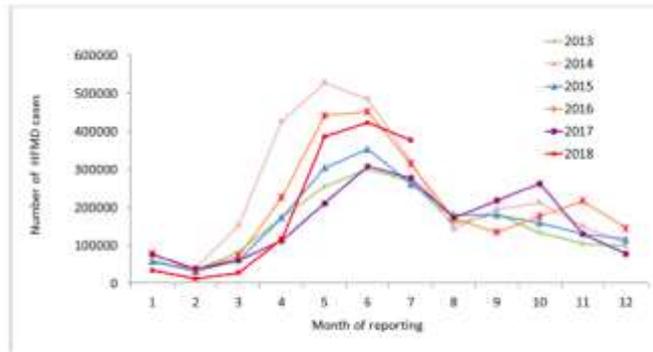
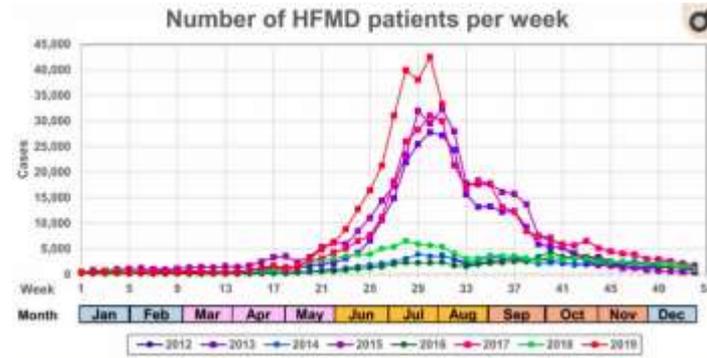


Figure 1. HFMD cases reported monthly, 2013-2018  
National Health and Family Planning Commission, China

Chine



Japon

\* Vaccin en développement

# Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a retrospective surveillance study

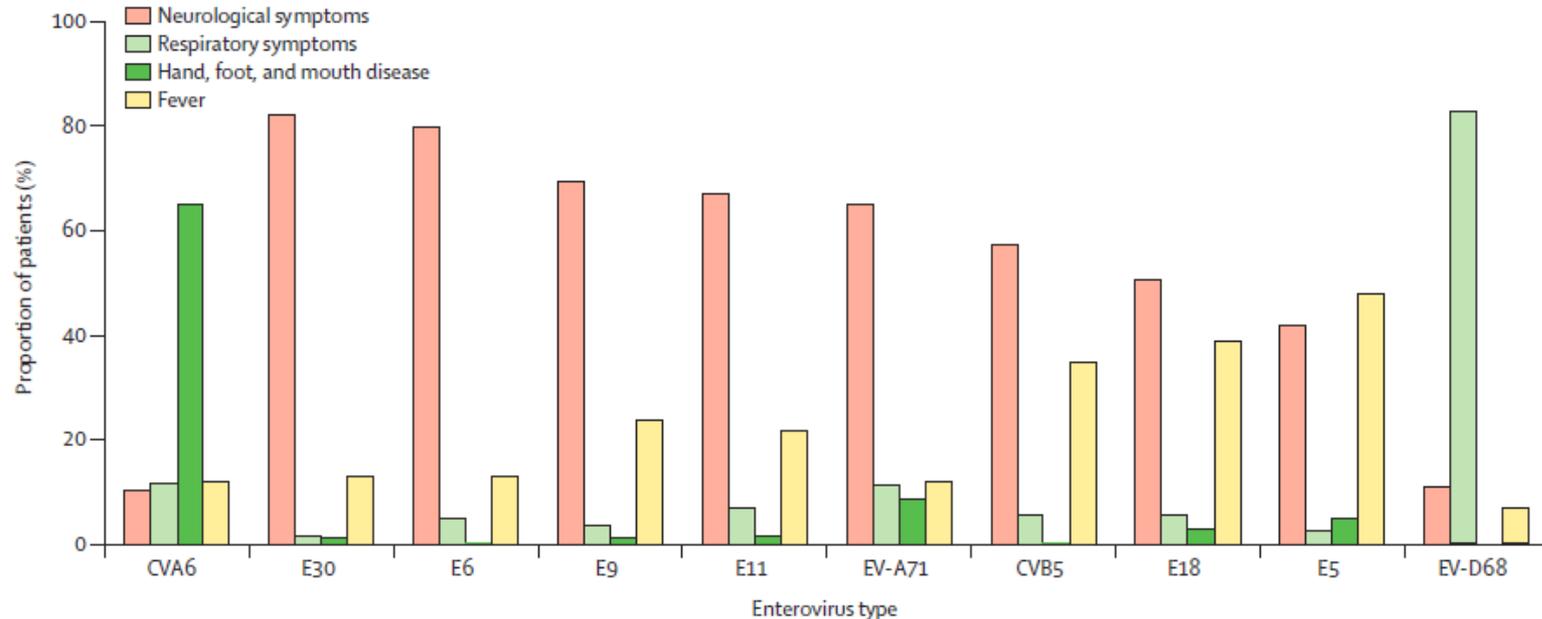
Laura Bubba, Eeva K Broberg, Aftab Jasir, Peter Simmonds, Heli Harvala, on behalf of the Enterovirus study collaborators Lancet Infect Dis 2020.20:350–61

- 66% des infections entérovirales avaient moins de 5 ans
- 45% avaient des symptômes neurologiques
- Autres symptômes rapportés :
  - Fièvre 23% , symptômes respiratoires 17%, HMFD 7%, myocardite 1%
- 68 décès/14999 cas rapportés (0,5%)
- 66 enterovirus différents
  - Coxsackievirus A6 : 13% dont 65% avaient un HMFD,
  - Echovirus 30 :12% dont 82% avaient des symptômes neurologiques
- ***Sequences available from 18 countries showed circulation of newly emerging strains of enterovirus A71 and enterovirus D68.***



# Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a retrospective surveillance study

Laura Bubba, Eeva K Broberg, Aftab Jasir, Peter Simmonds, Heli Harvala, on behalf of the Enterovirus study collaborators *Lancet Infect Dis* 2020.20:350–61



Acute flaccid myelitis was reported in 81 (1%) of 7139 patients, with the most frequently reported enterovirus types in these patients being EV-D68 (in 31 patients) and EV-A71



# Autres causes possibles de myélites émergentes

- **Arboviroses :**
  - Flavivirus : dengue, WNV, JE\*, Zika, TBEV\*,
  - Alphavirus : Chickungunya
- **Rhabdovirus** : rage paralytique
- **Parvovirus B19** (TM, ADEM)
- **Cyclovirus** (AFM)
- **SARS-CoV 2** (TM)

\* Disposent d'un vaccin efficace



**+ quel(s) virus, encore invisible(s) ?**

# Preventing an Acute Flaccid Myelitis Epidemic in the Time of a Pandemic

Rodenberg & Roos, JAMA Neurol 2020;77:929-930

## Le spectre de la polio...

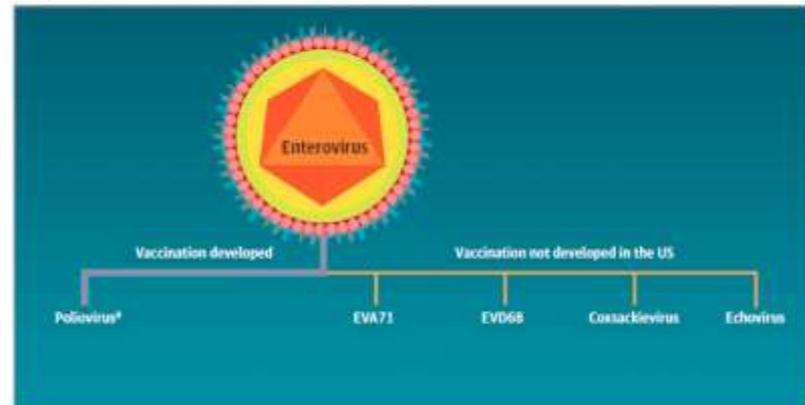
*'C'était le voleur d'espoir d'une génération, de plusieurs générations d'enfants... Il y avait beaucoup d'autres maladies qui étaient mauvaises pour l'Amérique, mais la polio lui brisait le cœur.'*

Mark Sauer

(Palgrave Macmillan; 2015. doi:10.1057/9781137527851)

De même que les poliovirus, d'autres entérovirus constituent une menace imminente pour la morbidité et la mortalité neurologiques.

Figure. Enteroviruses (EVs) Associated With Acute Flaccid Myelitis



Ce que le monde a appris en ne développant pas le vaccin contre le SRAS-CoV depuis 2004, une erreur non commise par les scientifiques, la pandémie de COVID-19, doit servir de leçon pour les entérovirus neurotropes autres que celui de la polio.

# Merci de votre attention

