



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

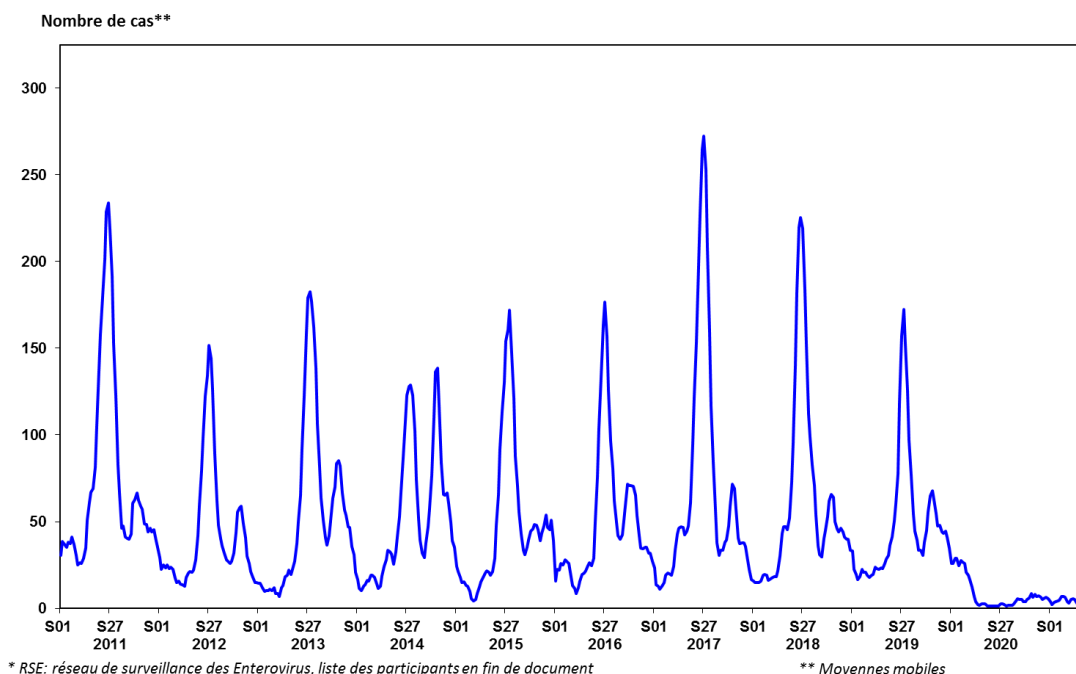
12 rue du Val d'Osne
94415 SAINT MAURICE Cedex
Tél : 01 41 79 68 74
Fax : 01 41 79 68 72

Point sur les infections à entérovirus au 08/06/2021

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 – 8 juin 2021 (données provisoires 2021, n = 95 cas)



L'année 2020, marquée par la pandémie liée au SARS CoV2 et la mise en place du confinement et des différentes mesures barrières, s'est caractérisée par une diminution drastique des cas d'infections à entérovirus (433 cas contre 2540 en 2019) malgré une activité maintenue des laboratoires pour la recherche des EV. Les EV ont donc peu circulé en 2020. En 2021, les données préliminaires collectées grâce au Réseau de surveillance des entérovirus (RSE) au 08/06/2021 indiquent un profil similaire à 2020 avec l'absence d'augmentation des infections en début de saison estivale.

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. 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 encéphalite) et l'entérovirus D68 (myélite flasque aigue). 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, trois épidémies se sont produites en France en 2013, en 2016 et en 2019. 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 d'une centaine de pédiatres libéraux répartis dans toute la France (réseau PARI). La surveillance virologique de cette maladie a été interrompue en mars 2020 et reprendra fin juin 2021.

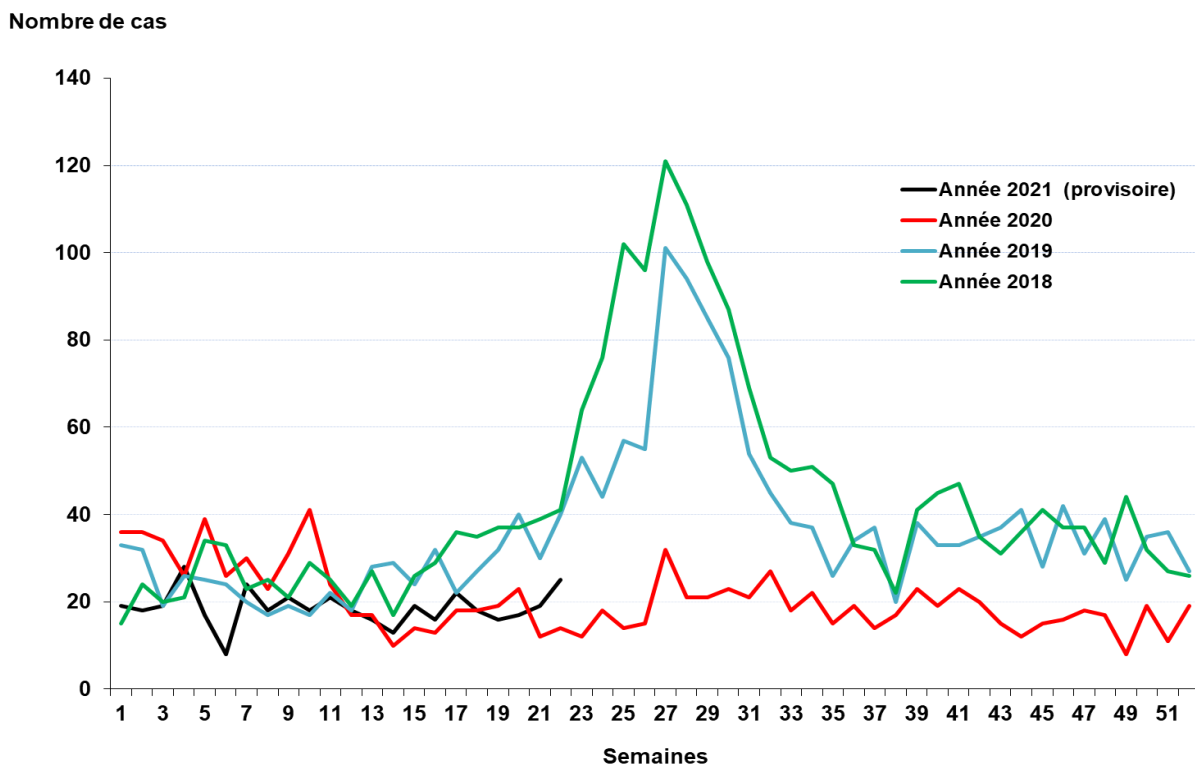
En complément, une surveillance des passages aux urgences pour un diagnostic de méningite à entérovirus est assurée par le réseau Oscour® de Santé publique France. Ce réseau a actuellement une couverture de plus de 90% des services d'urgences adultes et pédiatriques au niveau national et permet une détection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

La circulation 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

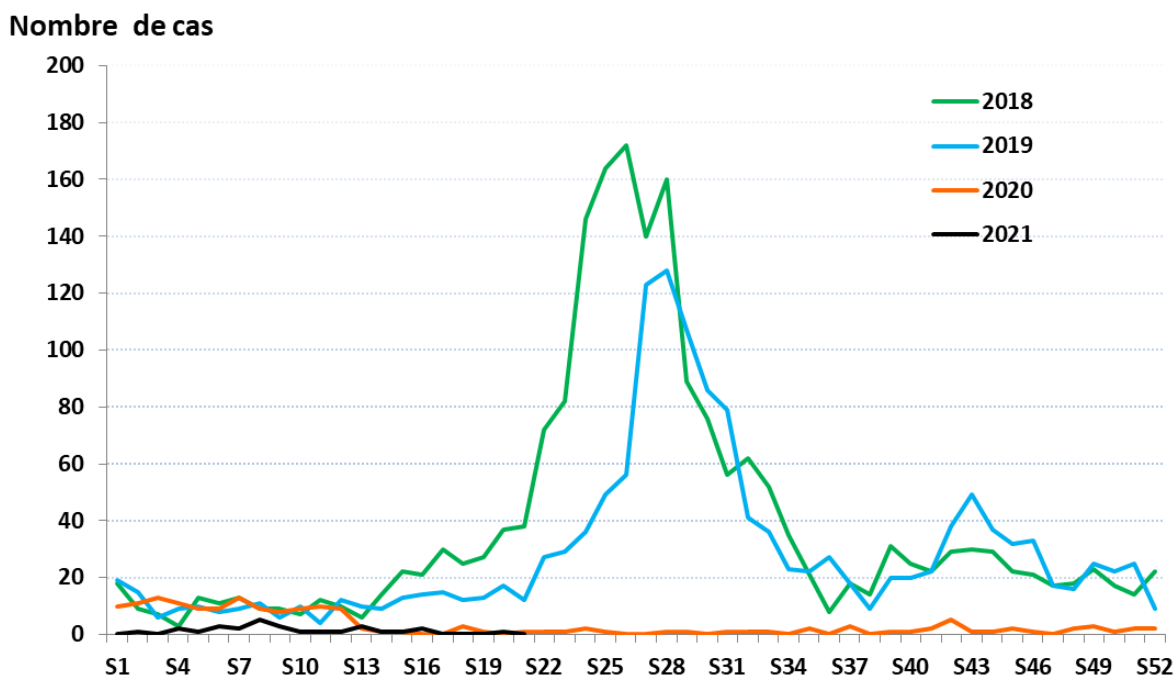
En 2020 et au cours des 5 premiers mois de 2021, le nombre hebdomadaire de cas est resté très inférieur à celui observé sur la même période en 2018 et 2019. Les services d'urgence appartenant au système de surveillance Oscour® de Santé publique France n'ont pas observé jusqu'à présent d'augmentation importante du nombre de passages aux urgences pour méningites virales, avec toutefois une tendance possible à la hausse lors de la première semaine de juin (S22). Le système de surveillance montre, en 2020, une courbe épidémique en plateau, stable, sans pic estival comme observé en 2019 avec un pic épidémique au cours de la semaine 27 (1^{er} au 7 juillet), ou au cours des années antérieures (figure 2 ci-après). Cette situation, qui se poursuit au cours du 1^{er} semestre 2021, est très vraisemblablement en lien avec les mesures mises en place pour lutter contre l'épidémie de COVID-19, et leur maintien avec un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires ou entériques : mesures barrières (lavage des mains, utilisation de gel hydro-alcoolique, port du masque) ; éloignement physique (distanciation, couvre-feu, confinement...). A noter qu'un autre facteur est aussi à prendre en compte dans l'analyse de ces données de surveillance: la moindre fréquentation des urgences depuis l'émergence du SARS-CoV-2, entraînant aussi une diminution du nombre de cas potentiellement vus aux urgences.

Figure 2 - Passages aux urgences pour méningite à entérovirus, données Oscour®/Santé Publique France, France entière, comparaison 2018-2021 (2021 : semaines 1 à 22, données provisoires)



* Données Oscour®/Santé Publique France; hôpitaux constants 2018-21 (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 2021, et comparaison avec les années 2018-2020 (source : RSE, semaines 1 à 21, données provisoires pour 2021)



En 2019, 1495 cas d'infection avec détection d'EV positive dans le LCS ont été déclarés par les laboratoires du RSE (représentant 58,8 % des infections à EV) (Figure 3). L'épidémie de méningites à EV a été moins marquée qu'en 2017 et

2018 et un peu plus tardive avec un pic atteint en semaine 27 et un pic modéré en automne. L'E-30 (21%) et l'E-13 (14%) étaient prédominants.

En 2020, 169 cas d'infection avec détection d'EV positive dans le LCS ont été déclarés (39% des infections à EV). L'E-9 était prédominant (29%).

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%)

* 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

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. La vigilance s'impose donc devant toute recrudescence des cas de méningites virales.

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

- 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 ? *Feuillets de biologie* 2016 ; 333 :17-26.

Articles spécifiques sur les EV-A71 et EV-D68

- 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>
- Knoester M, Helfferich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HGM; 2016 EV-D68 AFM Working Group. Twenty-Nine Cases of Enterovirus-D68 Associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016; A Case Series and Epidemiologic Overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):16-21. doi: 10.1097/INF.0000000000002188
- 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>
- 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 2021:

Amiens (D Hecquet), Angers (E Przyrowski, A Ducancelle, F Lunel-Fabiani), Bayonne (D Leyssene, 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), Mulhouse (JM Delarbre), 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), Toulouse (JM Mansuy, J Izopet), Toulon-CHI (A-L Toyer, C Poggi), , Tours (K Stefic, C Gaudy, F Barin), Versailles (S Marque-Juillet), Villefranche (E Dorangeon).