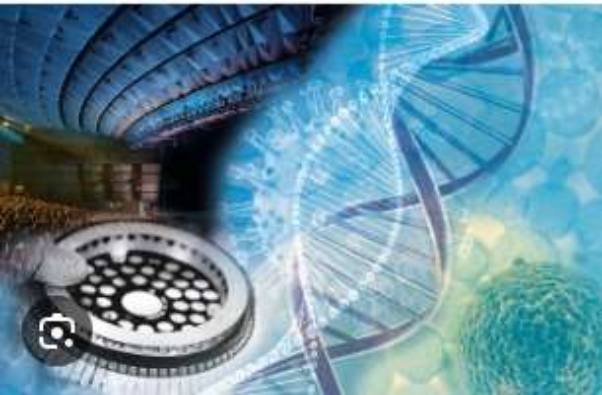


Paris, 23-24 mai 2024



« 22!  V'la les entérovirus »

Pr Cécile HENQUELL

Virologie Clermont-Ferrand

CNR entérovirus et parechovirus – Laboratoire coordonnateur



Aucun lien d'intérêt

INFECTIONS ASYMPTOMATIQUES

POLIOMYELITE

ERUPTIONS CUTANÉES

SYNDROMES RESPIRATOIRES

FIEVRES ISOLÉES

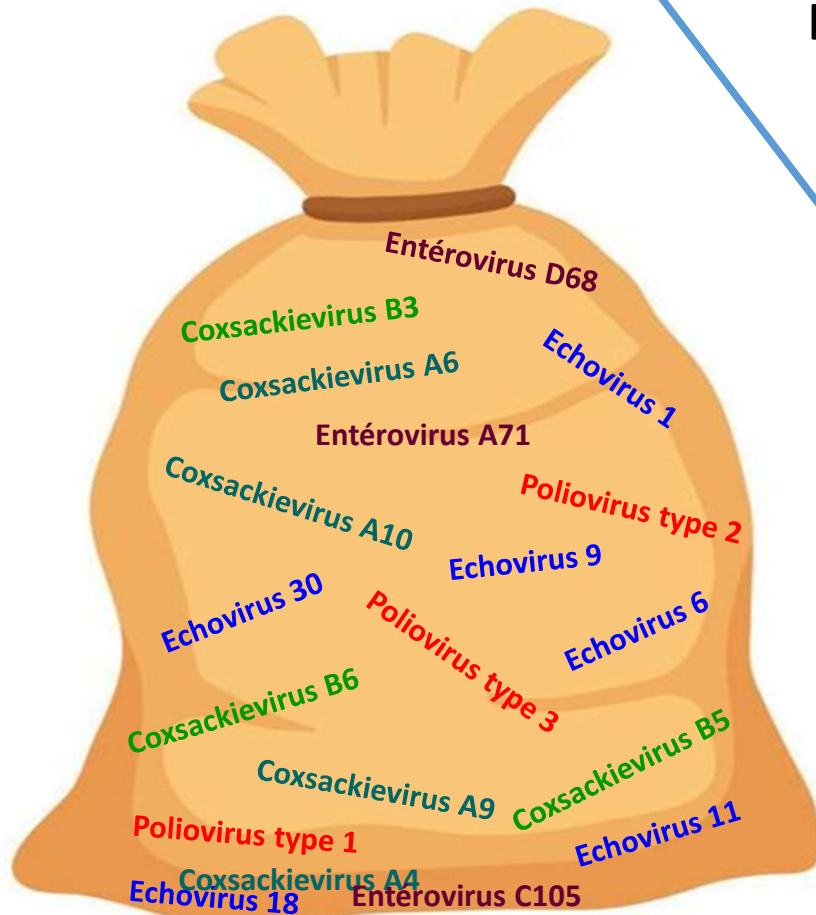
INFECTIONS NEONATALES

SYNDROMES DIGESTIFS

CONJONCTIVITES

MENINGITES

...



ENTEROVIRUS :
> 110 types de virus différents

Plan

- 1- Les entérovirus : une famille nombreuse
- 2- Physiopathologie : tous neurotropes
- 3- Tableaux cliniques : n'en jetez plus
- 4- Points importants du diagnostic virologique
- 5- Prévention – traitement
- 6- Le CNR : n'hésitez pas à participer

1- Les EV : Quelle famille !

☑ Famille des **Picornaviridae**, petits virus à ARN, vertébrés (Homme et Animal)

« *Picornaviridae* - The ever-growing virus family » Roland Zell, Arch Virol. 2018

ICTV 03/2022 :

158 espèces virales

regroupées en 68 genres

Au moins 5 super-groupes (SG)

= futures sous-familles?

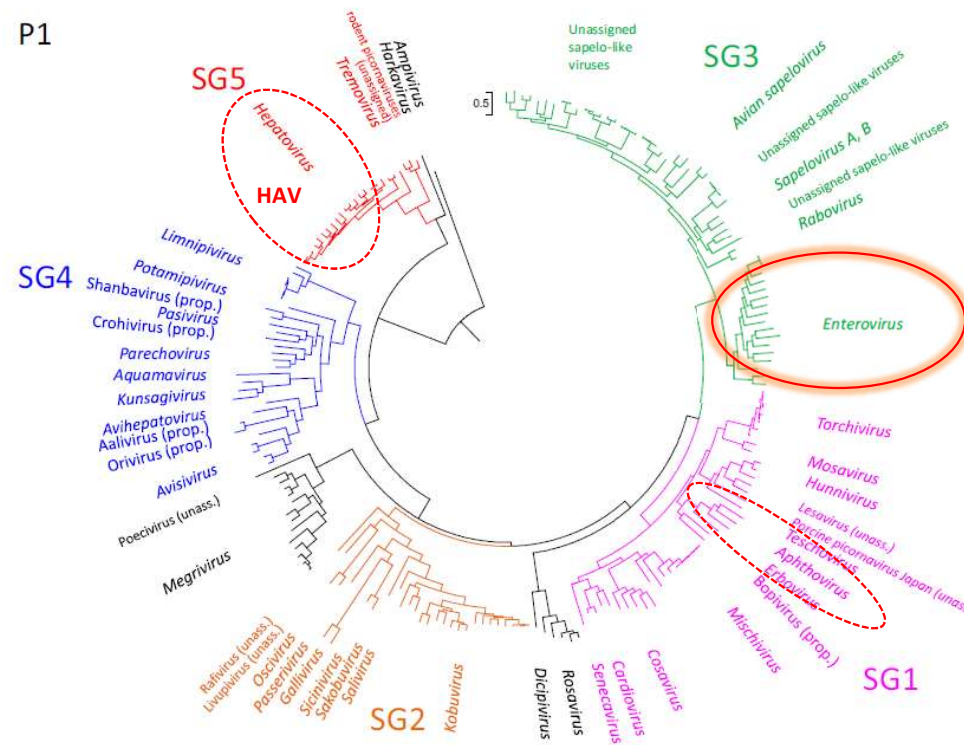
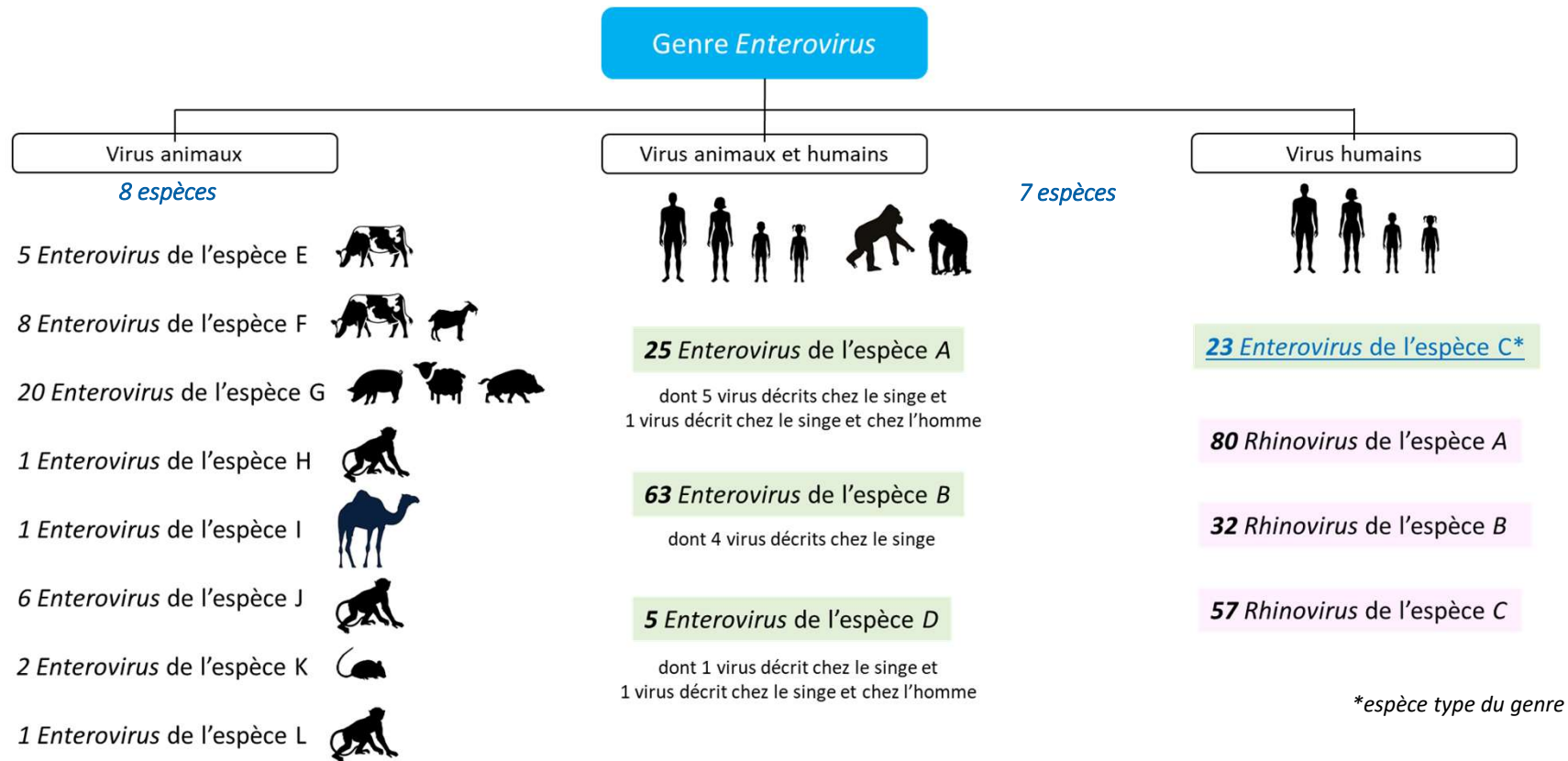


Fig. 2 Phylogenetic analysis of the picornavirus P1 genome region. One hundred ninety-nine picornavirus P1 nucleotide sequences representing all approved and proposed picornavirus species plus unassigned picornaviruses were aligned with MEGA5 and adjusted manually. Bayesian MCMC tree inference was conducted with MrBayes3.2 using an optimal substitution method (GTR+G+I). Convergence was reached after 4,000,000 generations. Presented are 35 acknowledged

genera (printed in *italics*) plus five proposed genera (prop.) plus unassigned picornaviruses (unass.). Five picornavirus supergroups (SGs) are indicated in different colours. *Ampivirus*, *Dicpivirus*, *Harkavirus*, *Megrivirus* and *Rosavirus* (printed in black) do not match the 5-supergroup scheme, suggesting the existence of further supergroups. Supplementary Figure 1 presents details of the same phylogenetic tree



- -> virus ubiquitaires, sans doute encore beaucoup non décrits (faune sauvage)

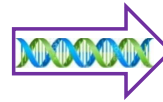
- -> transmission zoonotique entre mammifères et humains

**DIVERSITE
+++**

- **3 poliovirus** isolés en culture cellulaire dès 1948 (→ vaccins)
- **Coxsackievirus A et B** : ville de Coxsackie (état de New-York), isolés de selles d'enfants présentant des paralysies, à partir de 1948 (souriceaux nouveau-nés)
- **Echovirus** : acronyme 'enteric cytopathic human orphan' virus, années 1950-60
- Depuis années 1970 : numérotation en fonction ordre de découverte : **entérovirus 68, 70, ...**



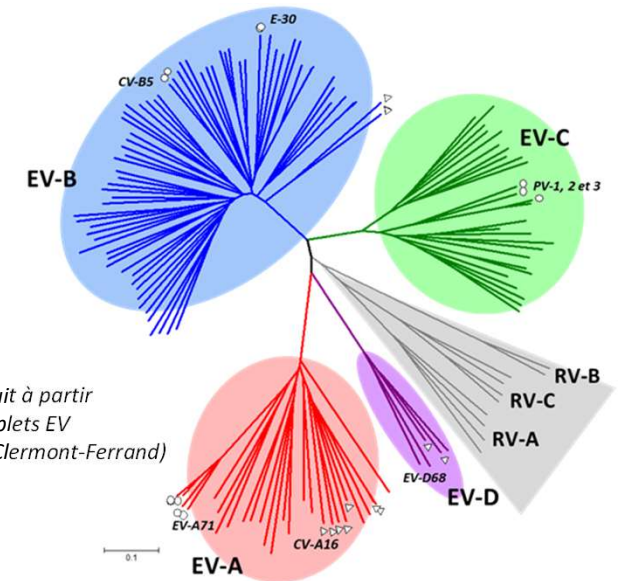
Biologie moléculaire



Séquençage



GENRE ENTEROVIRUS (homme) :
4 espèces d'entérovirus EV-A à EV-D
 + 3 espèces de rhinovirus RV-A à RV-C



Arbre phylogénétique reconstruit à partir de séquences de génomes complets EV (Source : laboratoire Virologie Clermont-Ferrand)

Dernières recos

Poliovirus types 1, 2 et 3 : PV1, 2, et 3
 Coxsackievirus B5 : CVB5
 Echovirus 11 : E11
 Entérovirus XX : EV-A71, EV-B111, EV-C118, EV-D68

Genre *Enterovirus* : Analyse moléculaire => entrée des rhinovirus / sortie de certains types comme les E22 et E23 = parechovirus 1 et 2
 A ce jour, **116 types EV différents et 167 types de RV décrits**

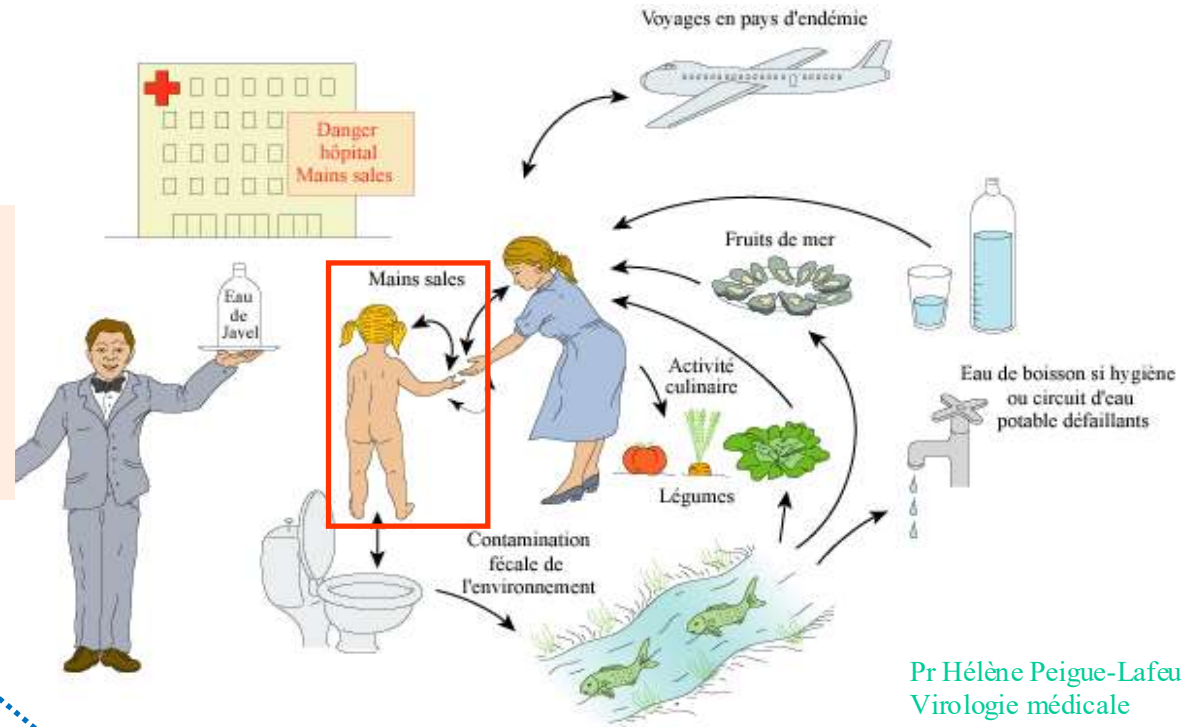
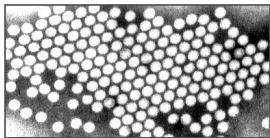
Identification par génotypage (séquençage gènes de capside) a remplacé le sérotypage (séroneutralisation) : on parle de types d'EV

Caractéristique majeure : évolution génétique rapide par mutations (taux substitution 10^{-4} à 10^{-3}) et recombinaison inter-typique au sein de la même espèce

**→ EMERGENCE
 continue de VARIANTS**

Virus nus :
= résistants (pH acide estomac, alcool à 70°,
détergents, ammoniums 4R)

Indicatif : plusieurs jours-5 mois
dans eau robinet ou mer , ou le sol,
2-3 mois dans huîtres



Transmission fécale-orale directe et indirecte

Pr Hélène Peigue-Lafeuille
Virologie médicale
ESTEM 2003

RESEARCH ARTICLE

Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015

Maxime Bisseux^{1,2}, Jonathan Colombet¹, Audrey Mirand^{1,2}, Anne-Marie Roque-Afonso¹, Florence Abravanel⁴, Jacques Izopet⁴, Christine Archimbaud^{1,2}, Hélène Peigue-Lafeuille^{1,2}, Didier Debroas¹, Jean-Luc Bailly¹, Cécile Henquell^{1,2}

FIGURE 1

Dynamics of adenovirus and enterovirus concentrations over time in treated and untreated wastewater samples, Clermont-Ferrand, October 2014– October 2015 (n = 54 samples)

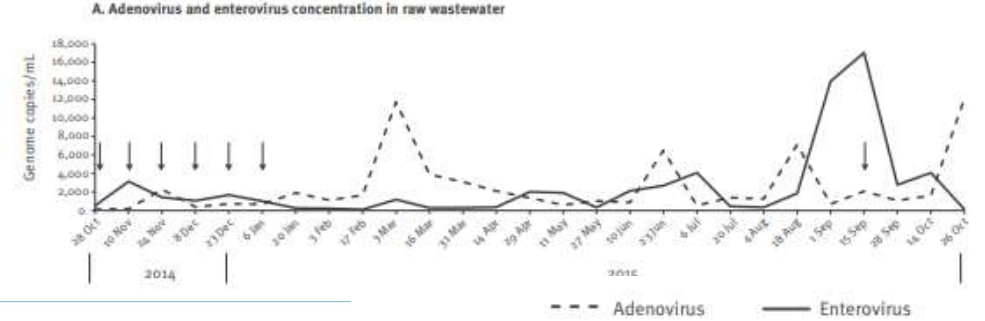


TABLE 2

Virus detection in raw and treated wastewater waters, Clermont-Ferrand, October 2014– October 2015 (n = 54 samples)

Virus	Samples	20 14					2015																									
		28 Oct	10 Nov	24 Nov	08 Dec	23 Dec	6 Jan	20 Jan	3 Feb	17 Feb	3 Mar	16 Mar	31 Mar	14 Apr	29 Apr	11 Maj	27 Maj	10 Jun	23 Jun	6 Jul	20 Jul	4 Aug	18 Aug	1 Sep	15 Sep	28 Sep	14 Oct	26 Oct				
ADV	Raw	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Treated	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RV	Raw	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Treated	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NoV	Raw	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Treated	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EV	Raw	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Treated*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HAV	Raw	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Treated	ND	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	
HEV	Raw	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	
	Treated	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PeV	Raw	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Treated	inh	+	+	+	inh	+	inh	inh	inh	+	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	inh	

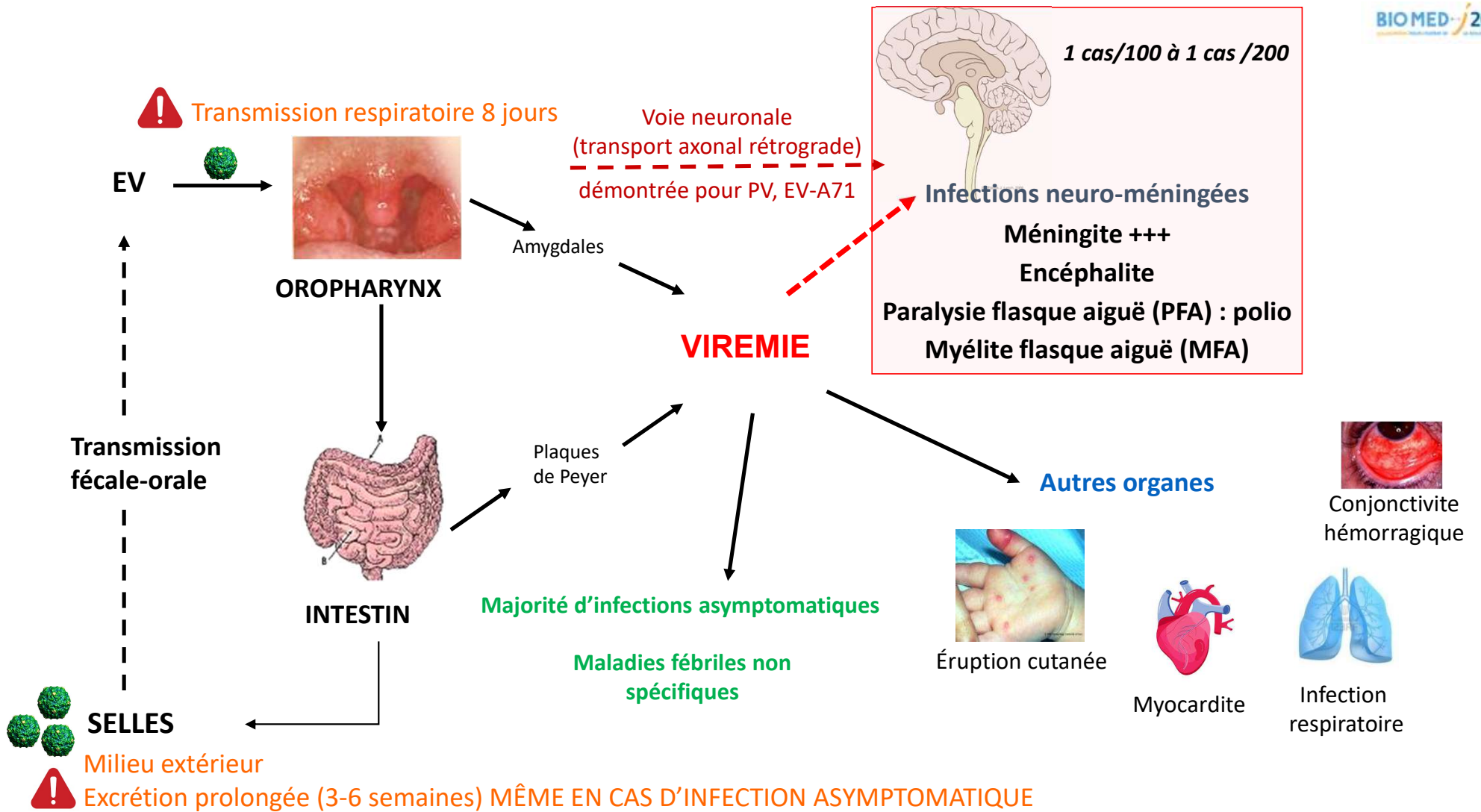
ADV: adenovirus; EV: enterovirus; HAV: hepatitis A virus; HEV: hepatitis E virus; inh: inhibited samples after dilution (1/5 and 1/10); ND: not determined because of insufficient volume; NoV: norovirus; PeV: parechovirus; RV: rotavirus.

(+) presence and (-) absence of viruses as determined by qualitative or quantitative real-time (RT) PCR.

* Detection by the qualitative EV PCR.

Dans les eaux usées toute l'année = infections toute l'année

- -> ne pas se priver d'un diagnostic parce que ce n'est pas la saison ('été')





- 90% infections asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (fièvre, infection ORL, diarrhée)
- 10% infections symptomatiques, **spectre clinique étendu** (nombreux récepteurs cellulaires, distribution tissulaire large), tableaux souvent non spécifiques
= = > diagnostic différentiel +++
- 1% infections **neuro-méningées**
- **Très fréquentes**, et touchent en majorité les **enfants** (*mais pas que*)
- Infections **sévères** : nouveau-nés et jeunes enfants, immunodéprimés (a-gammaglobulinémie)
- Capside virale = porte les déterminants antigéniques → **Ac spécifiques de type**, pas d'immunité croisée : 3 valences dans vaccin polio, plusieurs (nombreuses) infections au cours de la vie

1- POLIOMYELITE

= Forme neurologique de l'infection par les 3 types de poliovirus

- ⇒ Destruction des neurones moteurs de la corne antérieure moelle
- ⇒ Paralysie flasque aiguë, souvent asymétrique



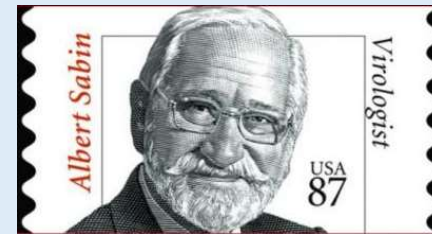
Fléau historique,
Maladie invalidante qui touche les enfants < 5 ans



5-10% décès (respiratoire)
Poumons d'acier



Jonas Salk
vaccin polio inactivé
(VPI, 1955)



Albert Sabin
vaccin polio atténué
(VPO, 1956)

2 vaccins anti-poliomyélite très efficaces
= mélanges trivalents anti-PV1, 2 et 3

En 1988 : 350 000 cas de paralysie/an (soit 1000 cas/jour), et de de 50 à 100 décès/jour

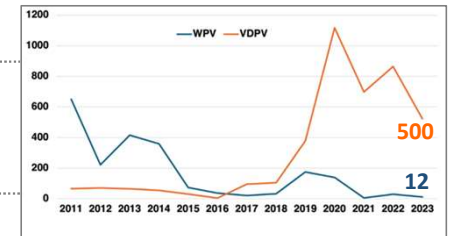
Initiative mondiale éradication : vaccination de masse / surveillance clinique et environnementale (OMS - 1988)





↓ ↙ 99,9% nombre de cas 1988-2008

Zones OMS déclarées indemnes de polio : Amériques (1994), Pacifique (2000), Europe (2002), Asie Sud-Est (2014)
 PV2 déclaré éradiqué en 2015 (dernière détection en 1999) , PV3 dernière détection en 2012

L'éradication est proche, mais plus difficile à obtenir que prévu

Encore 2 pays endémiques pour le WPV1 : Afghanistan et Pakistan
 Polio dues à des souches de PV dérivées des souches vaccinales ou VDPV (par réversion du VPO)



- 
Fév. à juil. : détection d'un VDPV2 dans les eaux usées de Londres
Pas de cas de polio associé, vaccination enfants < 10 ans
- 2022**

Juin : 1 cas de polio à NY, jeune homme non vacciné (VDPV2)
Analyse rétrospective eaux usées : circulation depuis plusieurs semaines
- 
Avril à juin: détection d'un VDPV2 dans les eaux usées en Israël
Pas de cas de polio associé
- 2023**

Juin : détection d'un mélange de VDPV3 chez un enfant immunodéprimé
Encéphalopathie sévère sans PFA, entourage bien vacciné

✓ Le risque d'importation existe dans tous les autres pays
 ✓ Nécessité de maintenir surveillance des PFA dans le monde, et surveillance environnementale renforcée
 ✓ Nécessité de maintenir une couverture vaccinale élevée partout dans Monde

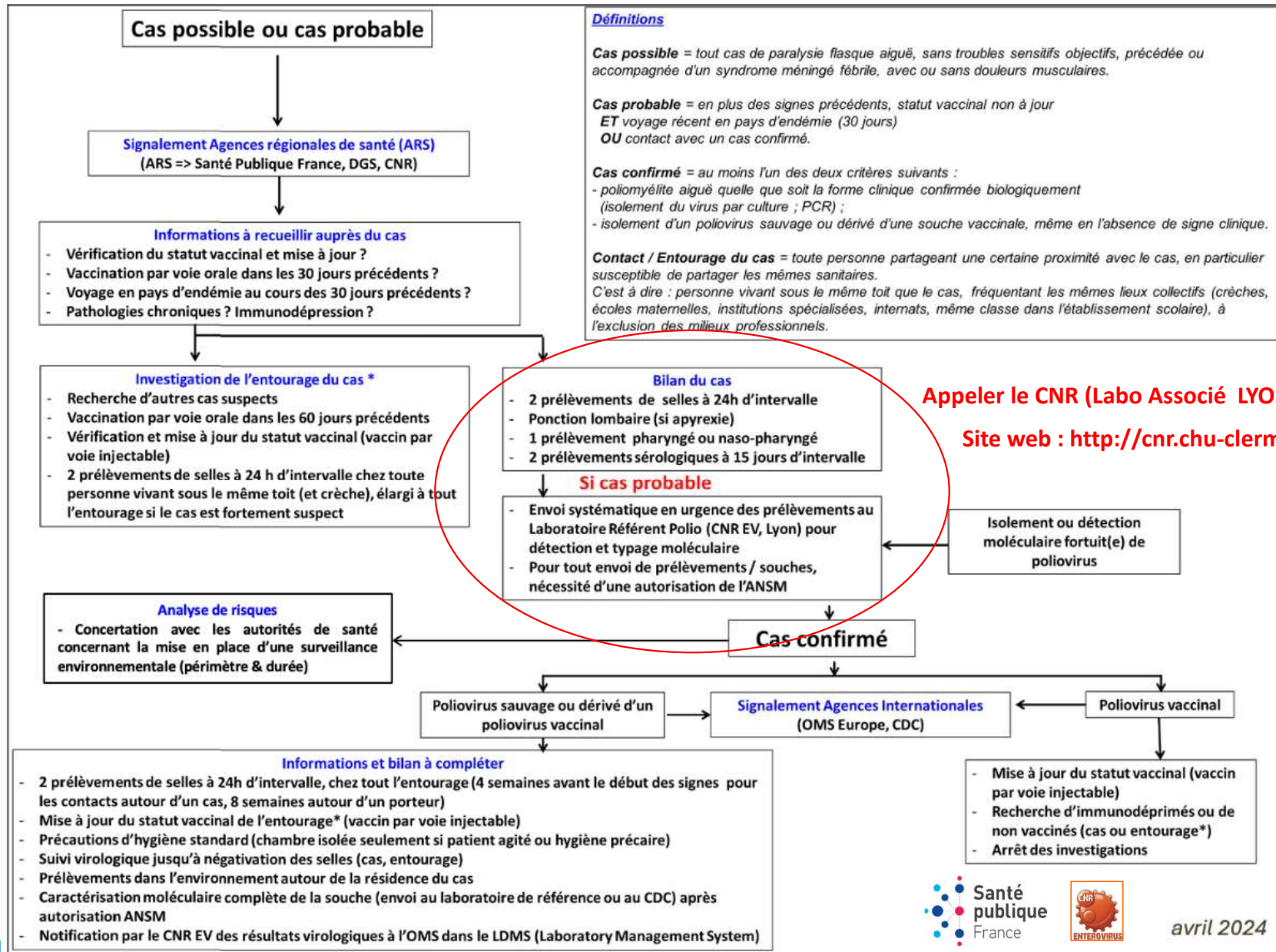
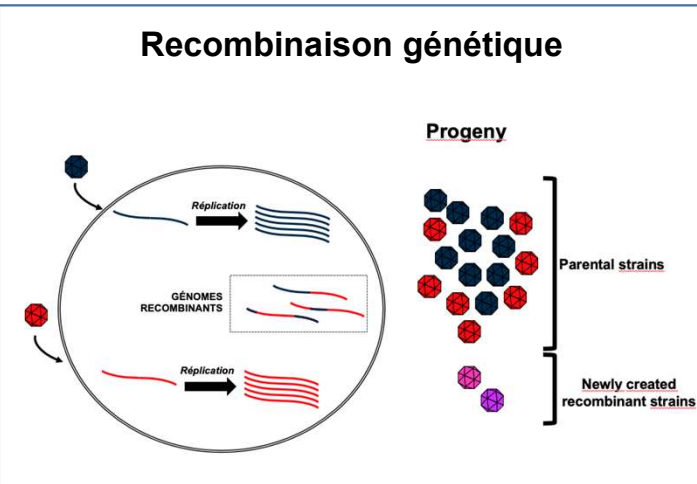
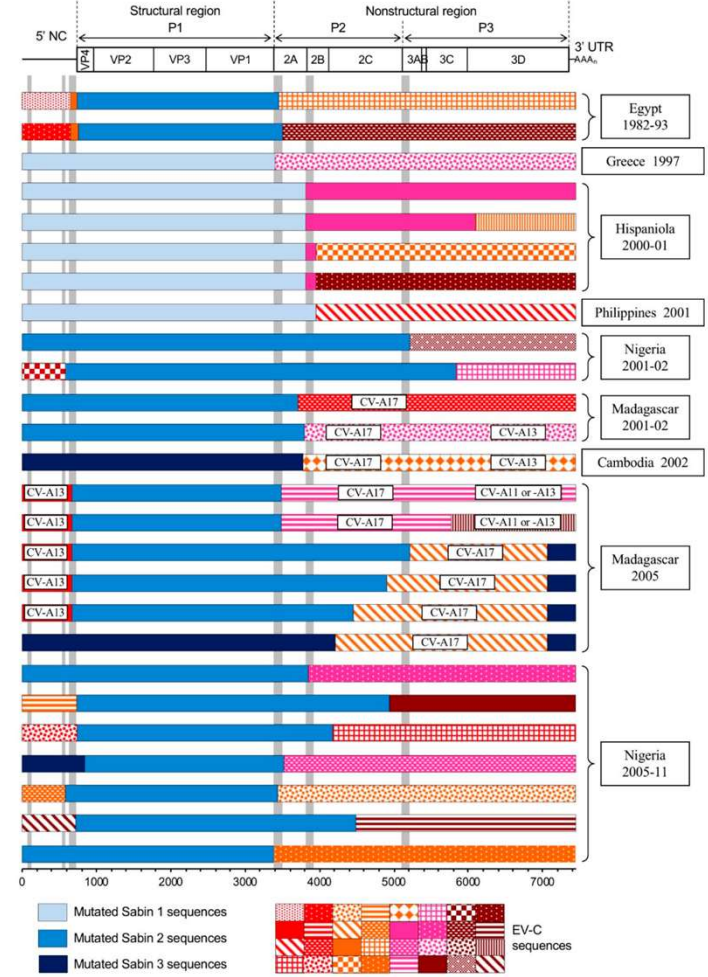


Illustration du potentiel évolutif des entérovirus

Vaccine-derived poliovirus (VDPV)



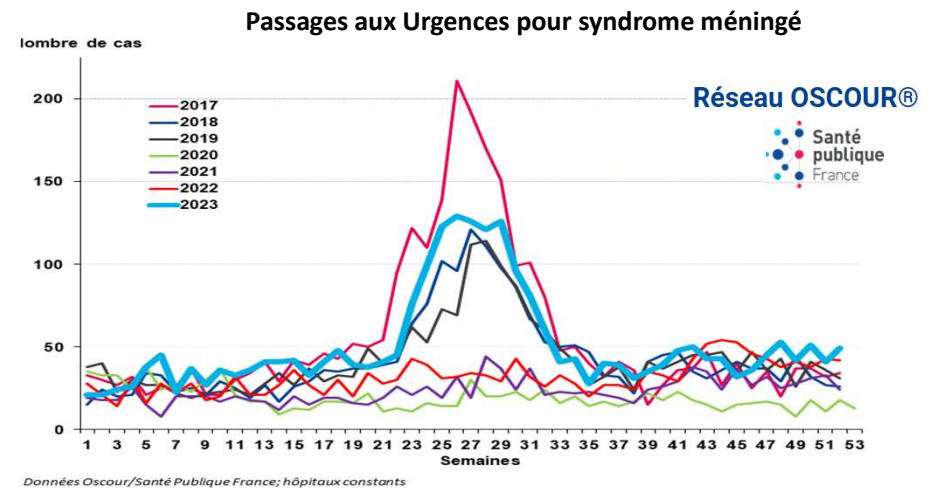
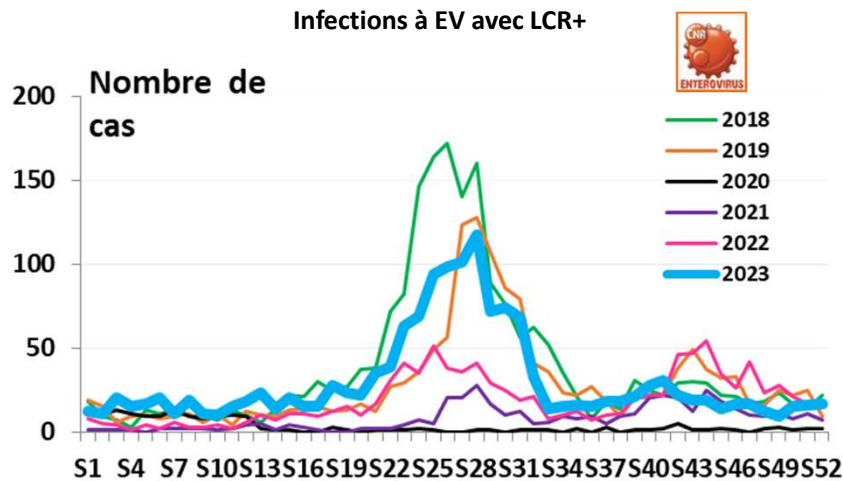
La plupart des VDPV pathogènes ont un génome recombinant



Diapositive de Maël Bessaud



2- MENINGITE A ENTEROVIRUS : la plus fréquente des méningites

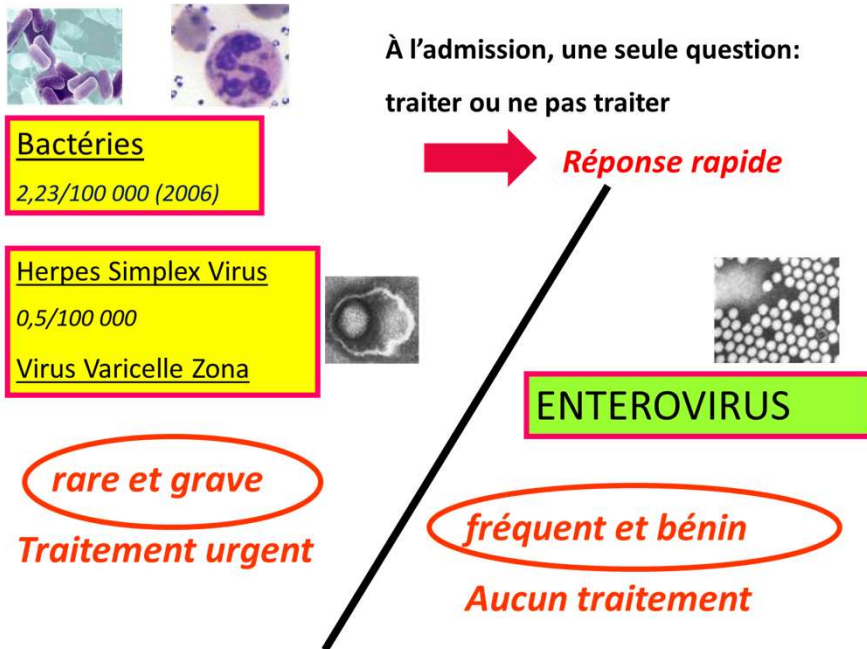


« Méningite bénigne estivo-automnale, de l'enfant, avec une cytologie du LCR à majorité lymphocytaire »

Oui! Mais pas que...

C'est aussi : Toute l'année : 25-30% en hiver ; 30% chez adulte ; 15% cas sans pléiocytose

= => ne pas s'interdire de rechercher un entérovirus dans un tableau méningé



• Intérêt d'un diagnostic rapide

OPEN ACCESS Freely available online 2014 PLOS ONE

Improvement of the Management of Infants, Children and Adults with a Molecular Diagnosis of Enterovirus Meningitis during Two Observational Study Periods

Christine Archimbaud^{1,2}, Lemlih Ouchchane³, Audrey Mirand^{1,2}, Martine Chambon^{1,2}, François Demeocq⁴, André Labbé⁴, Henri Laurichesse⁵, Jeannot Schmidt⁶, Pierre Clavelou⁷, Olivier Aumaitre⁸, Christel Regagnon², Jean-Luc Bailly¹, Cécile Henquell², Hélène Peigue-Lafeuille^{1,2}

Impact sur :

La sortie des patients :

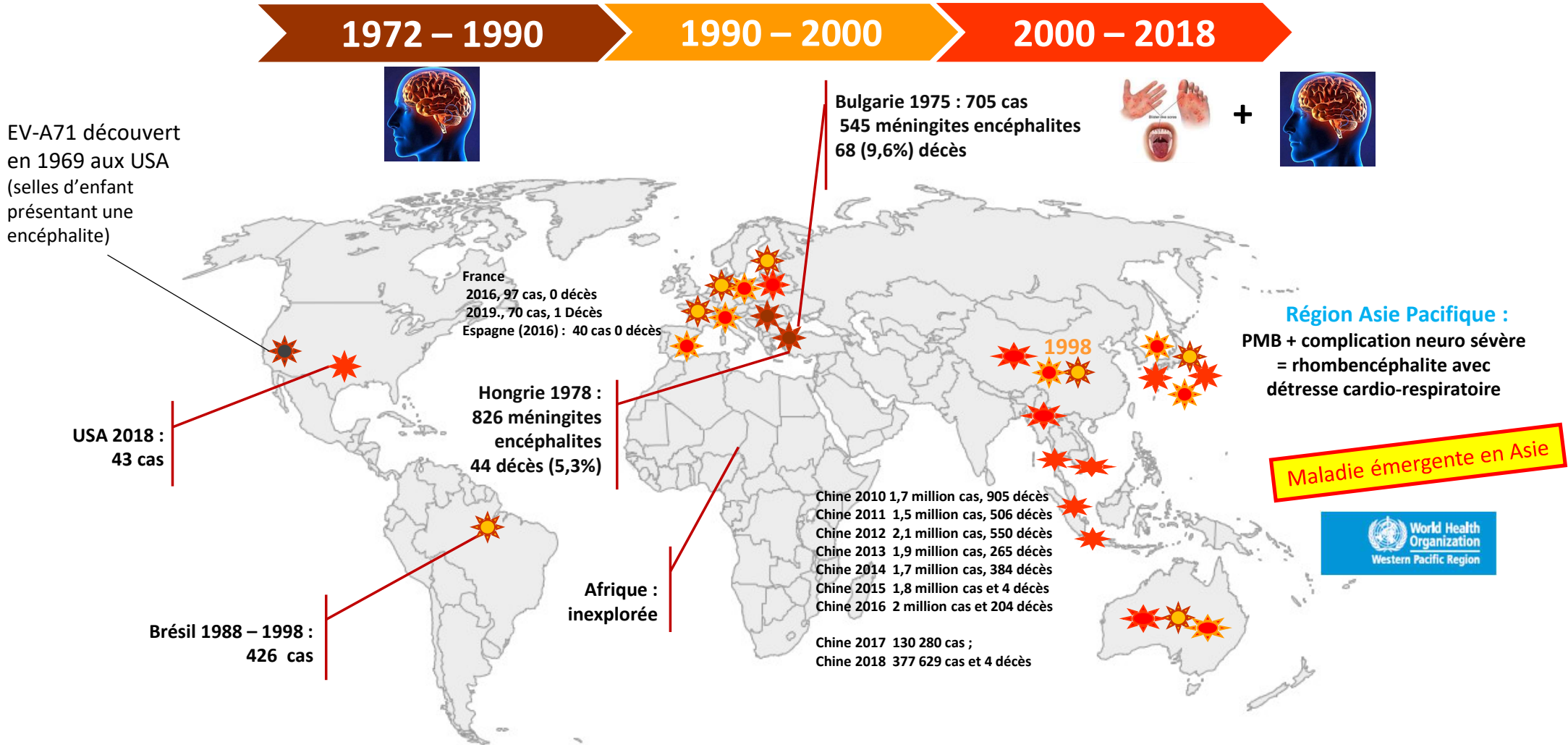
- 63 % des enfants sortent dans un délai de 2h30
- 95 % dans les 24h

Ce délai est supérieur pour les nourrissons et les adultes (1,8 et 2 jours respectivement).

Le recours aux antibiotiques :

- moindre ($p=0.002$) chez les enfants
- les résultats positifs en PCR ont entraîné *l'arrêt des ATB* chez 50% des patients

3- INFECTIONS NEUROLOGIQUES SEVERES : EV-A71



Chumakov et al., 1979; Shindarov et al., 1979; Takimoto et al., 1998; Bessaud et al., 2014 OMS, 2018

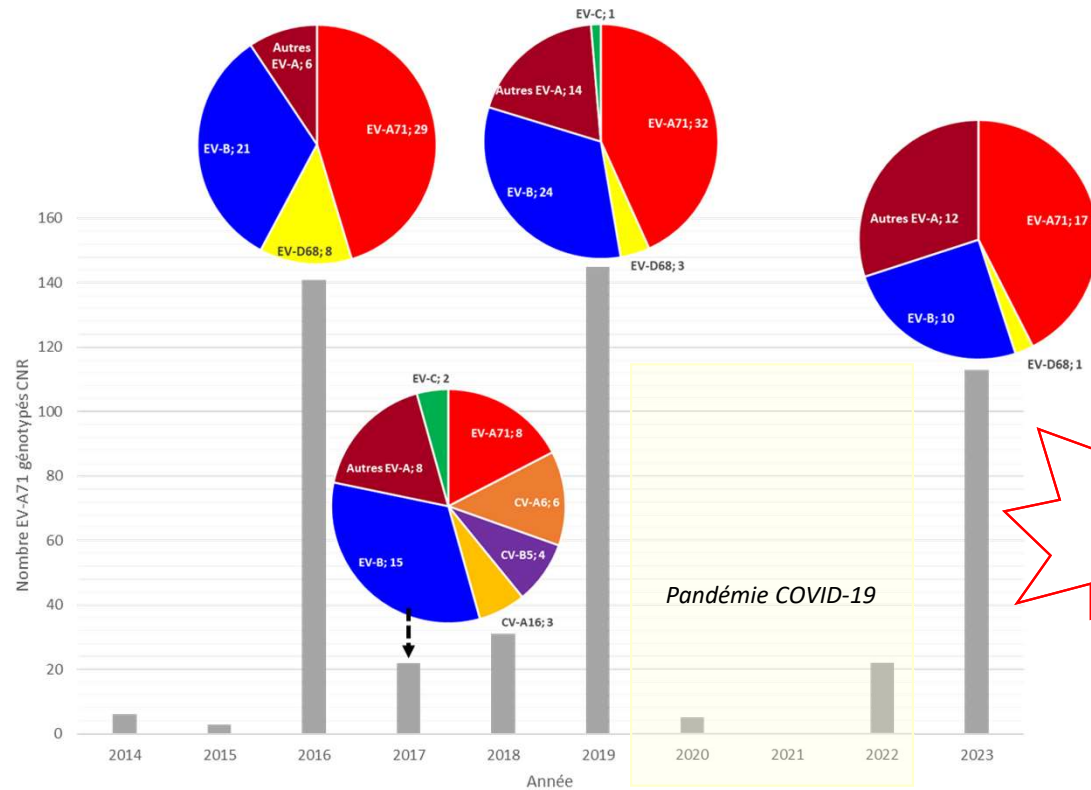
• Etude nationale du CNR



- 1994-2009 : 59 patients avec infection EV-A71 hospitalisés en France
- Âge médian = 1 an (9 jours-7 ans)
- 46 infections documentées:
 - 39 bénignes
 - 7 'sepsis-like' avec complications neurologiques ou respiratoires → 2 décès

• 3 observations infections sévères
2007-2013

- Méningoencéphalite chez 1 enfant atteint d'ostéosarcome¹
- Rhombencéphalite & œdème pulmonaire (décès)²
- Rhombencéphalite chez patient traité par rituximab (décès)³



Encéphalite
Rhombencéphalite
Myélite flasque aiguë
Cérébellite
Encéphalomyélite

Distribution des types EV associés aux infections neurologiques sévères rapportées au CNR

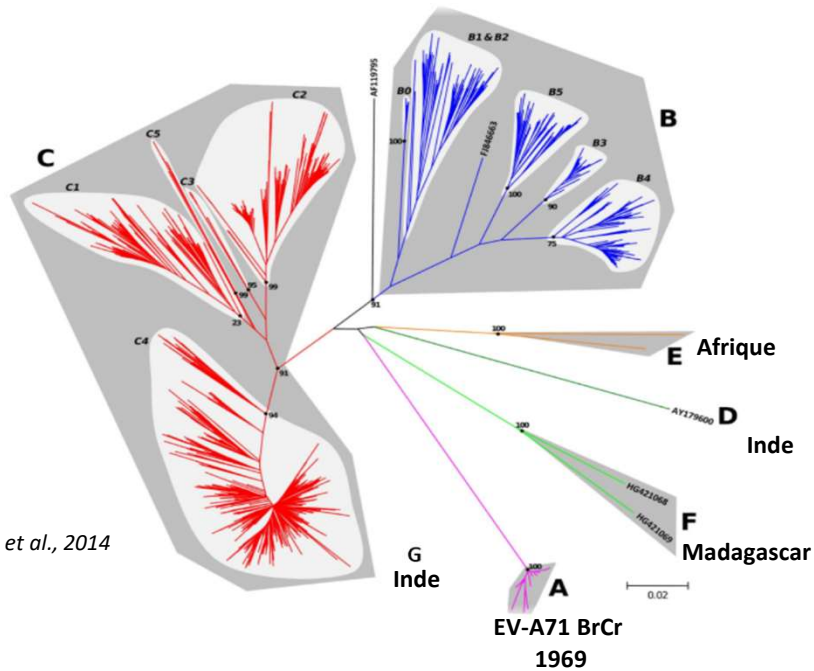


¹Frangé et al (2007) J Pediatr Hematol Oncol ²Vallet et al (2009) Emerg Infect Dis
³Kassab et al (2013) Emerg Inf Dis

Relations phylogénétiques entre séquences 1D^{VP1} complètes EV-A71

-> 7 génogroupes

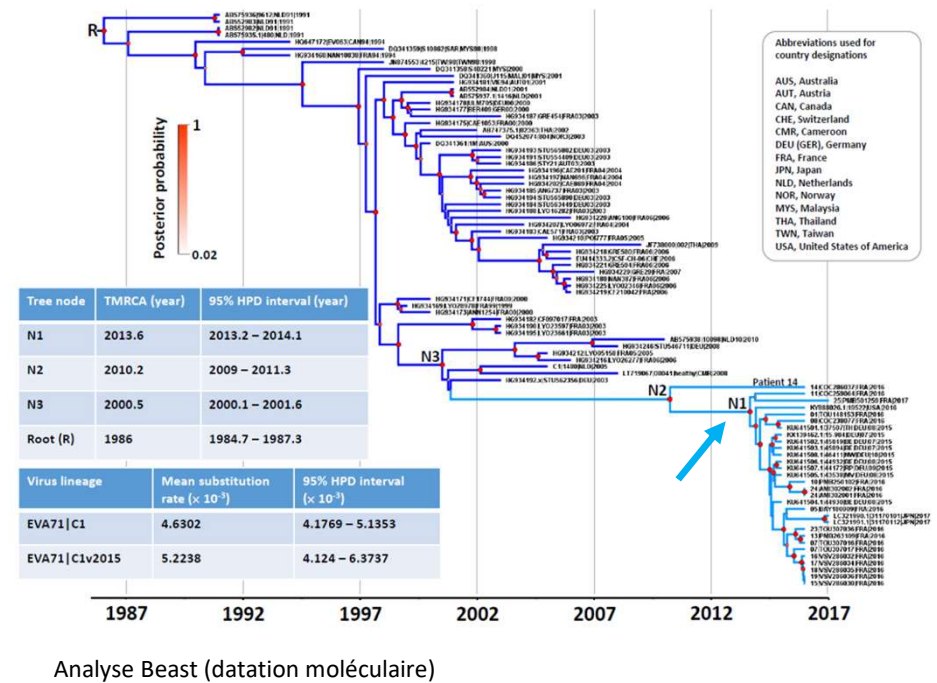
-> Génogroupes B et C : co-circulation mondiale de multiples sous-génogroupes



Bessaud M et al., 2014

En Europe, génogroupe C : EV-A71 C1, C2, C4 (B5)
Jusqu'en 2015 en France, C2 majoritaire

Emergence du variant EV-A71 C1v2015 (recombinaisons multiples)



3- INFECTIONS NEUROLOGIQUES SEVERES : EV-D68 (ex-Rhinovirus 87)

2 alertes EV-D68 du CDC été 2014
 -Infections respiratoires graves (foyers)
 -Infections SNC = « polio-like »



Bilan USA : n= 1153 cas (13 décès), 08/14 à 01/15
 EV-68 = 36% EV en 2014 (0,05% entre 1970-2005)
www.cdc.gov/non-polio-enterovirus



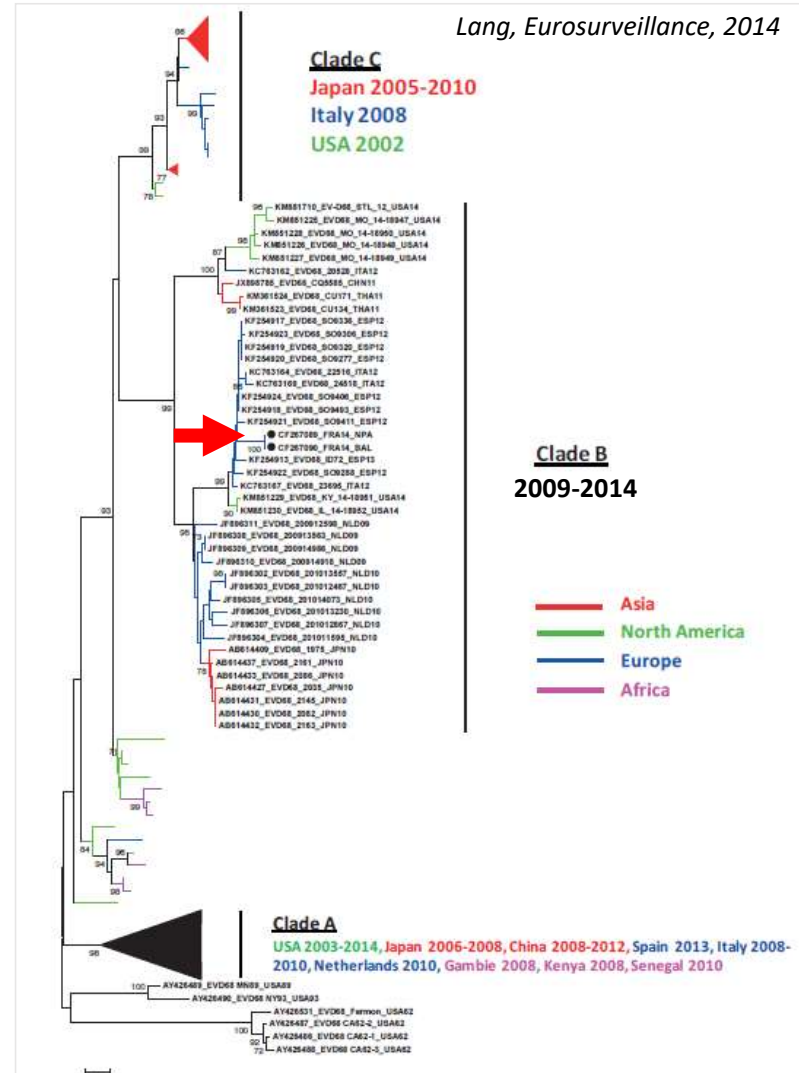
Bilan Europe : pas foyers épidémiques
 - Identification EV dans échant. respi : non réalisée en prospectif → Incidence?
 - Surveillance des PFA : pas de recrudescence



Bilan France :
 - Infections respi. (rétrospectif 08 à 11/2014) :
 Pas de clusters, nb stable prélèvements
 Mais circulation inédite EV-D68



Clermont-Fd (sept.2014) :
 Enfant de 5 ans : **Myélite flasque aiguë (= PFA)**
 à la suite d'une méningite aseptique, puis
 pneumopathie à EV-D68 (SDRA)





Pathologies humaines très fréquentes,
potentiellement graves,
sans traitement antiviral disponible
sans vaccin (hors polio)

EV = tous neurotropes

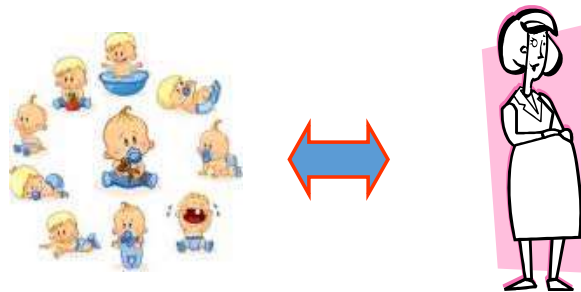
5- LA MALADIE PIEDS-MAINS-BOUCHE

■ Atteinte fébrile + vésicules P M B



Forme typique : trilogie \approx 30% cas
 Formes atypiques (localisation, bulleuse, eczéma coxsackium...)

■ Infection bénigne et fréquente de l'enfance (<5 ans), épidémies crèches et écoles



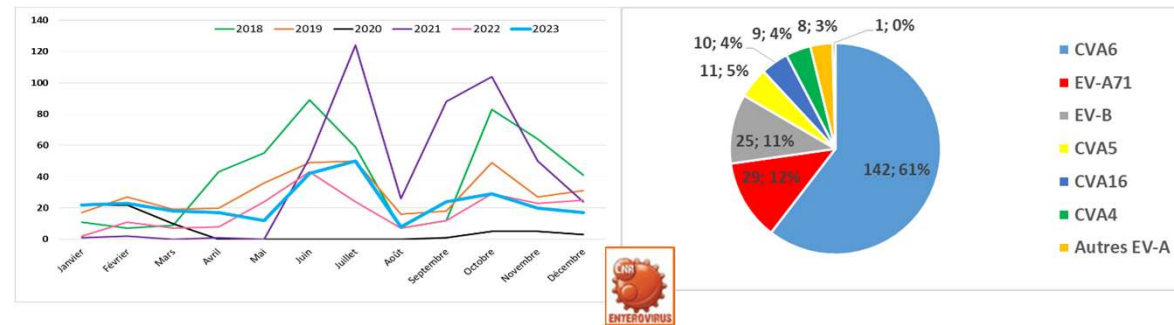
Penser aux parents, et personnes entourant enfants (familial, professionnel)



Herpangine (enfants < 3 ans)

Fièvre, angine
 +lésions papulo-vésiculaires
 → ulcérations peu profondes \varnothing 5 mm

Epidémies saisonnières, essentiellement associées aux EV espèce A

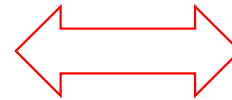


Répartition mensuelle des maladies PMB/herpangine, 2021-2023

Distribution des types d'EV associées à des maladies PMB/herpangine en 2023 (n=235)

6- TABLEAUX INFECTIEUX NON SPECIFIQUES

- Infections non spécifiques



Tableaux fébriles isolés

Syndrome pseudo-grippal

Tableaux fébriles + digestifs, respiratoires

Eruptions cutanées (rash, exanthème)

Myocardites et péricardites (plutôt CVB)

Conjonctivite hémorragique (CVA24, EV-D70)

Pleurodynie (ou myalgie épidémique, ou maladie de Bornholm)

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Rubéole, rougeole, HHV-6

Parvovirus B19

Adénovirus

CMV, EBV

Rotavirus, norovirus

Virus respiratoires

Infection bactérienne

...

Contexte
épidémique ++

7- INFECTIONS NEONATALES

Données de la surveillance des infections néonatales en France



	2012	2013	2014	
Nb infections néonatales (% infections déclarées)	260 (12,4%)	245 (8,6%)	379 (13,5%)	(USA 11,4%)
Nb infections néonatales sévères	15	10	18	
Décès	4	3	4	

2019		
Type d'EV	Nb (%) de virus identifiés	
	chez les nouveau-nés	chez les plus de 28 jours
E-13	42 (15,9%)	127 (8,7%)
CV-B2	29 (11%)	62 (4,2%)
E-30	28 (10,6%)	197 (7,4%)
CV-B1	25 (9,5%)	68 (4,6%)
E-7	19 (7,2%)	48 (3,3%)

Distribution différente des différents types chez les nouveau-nés versus patients ≥ 1 mois

Distribution annuelle très variable !

Coxsackievirus B toujours présents

(Tropisme cardiaque)

Absence Ac maternels

Transmission materno-foetale (virémie maternelle)
Transmission à partir de la fratrie/famille
Transmission nosocomiale

Facteurs de risque maladie sévère

Facteurs de risques	odd ratio	p
• Prématurité (< 37SA)	• 6,6 (1,5-29)	0,012
• Infection maternelle (semaine précédente)	• 6,0 (1,2-29)	0,027
• Début dans la 1^{ère} semaine	• 49 (8,4-290)	0,001
• N leuco élevé > 15 G/l	• 6,8 (1,1-27)	0,006
• Baisse hémoglobine < 10 g/dl	• 29 (5,2-160)	0,001



Khetsuriani et al., PIDJ 2006

Review : Hawkes et al., 2005

Paediatrics & Child Health

Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant

Michael T Hawkes MD, Wendy Vaudry MD

MT Hawkes, W Vaudry. Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant. Paediatr Child Health 2005;10(7):383-388.

Une infection à entérovirus non poliomyélitique chez le nouveau-né et le jeune nourrisson

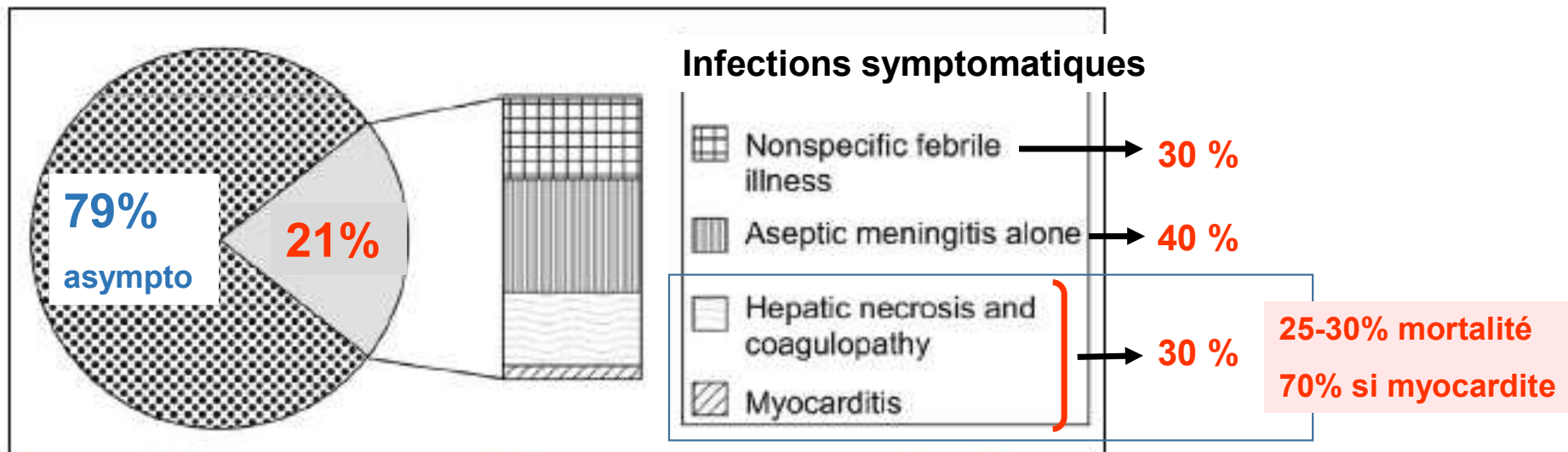


Figure 1) Spectrum of neonatal enterovirus infections. Adapted from references 6 and 10

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review



2021

Mena Zhana^{1,2}, Haoran Wang³, Jun Tang^{1,2*}, Yana He^{1,2}, Tao Xiong^{1,2}, Wenxina Li^{1,2}, Yi Qu^{1,2} and Dezhi Mu^{1,2}

Revue 2000-2020 : 66 études, 237 nv-nés atteints de formes sévères EV

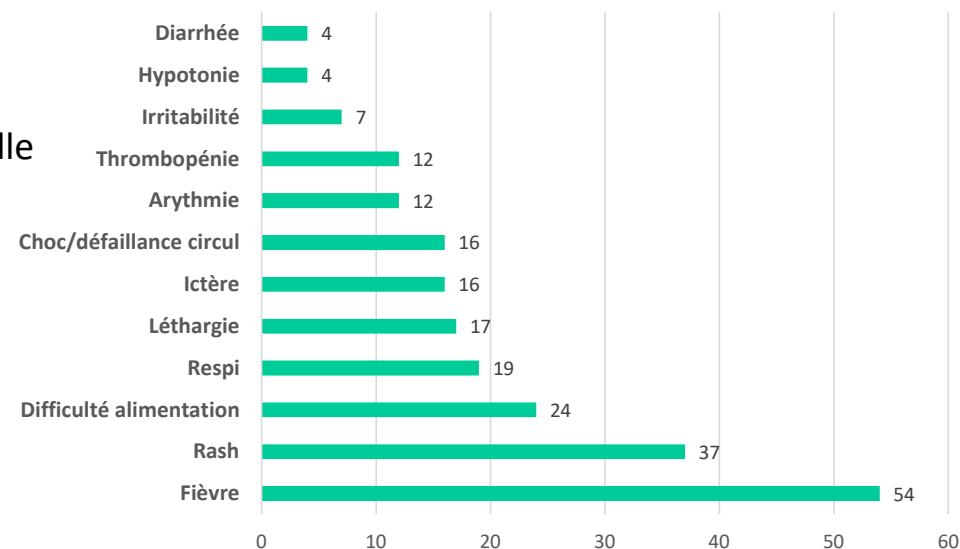
- M/F > 1; 51% prématurés ; poids naissance 1730g-4500 g
- 70% cas avant 7 jours de vie; 29,5% associés à une infection maternelle avant l'accouchement; 7% fratrie-visiteurs avec signes infection
- Traitement : 54% ATB ; 41% IgG standard IV ; ATV = pléconaril (6%) et pocapavir (1%)
- **Taux mortalité = 30,4%**

Hépatite (CIVD) : 27%

Myocardite : 39 %
44% séquelles

Méningoencéphalite : 11,5%
23% séquelles

Signes cliniques (%)



Severe and fatal neonatal infections linked to a new variant of echovirus 11, France, July 2022 to April 2023



Mathilde Grapin^{1*}, Audrey Mirand^{2,3*}, Didier Pinquier⁴, Aurélie Basset⁵, Matthieu Bendavid¹, Maxime Bisseux^{2,3}, Marion Jeannoël⁶, Bérengère Kireche⁷, Manuelle Kossorotoff⁸, Anne-Sophie L'Honneur⁹, Lila Robin⁷, Yves Ville¹⁰, Sylvain Renolleau¹, Véronique Lemeé¹¹, Pierre-Henri Jarreau⁵, Isabelle Desguerre⁸, Florence Lacaille¹², Marianne Leruez-Ville¹³, Clémence Guillaume¹⁴, Cécile Henquell^{2,3}, Alexandre Lapillonne¹⁵, Isabelle Schuffenecker^{6,16*}, Mélodie Aubart^{8,16,17*}

Entre 07/2022 et 04/2023 : 9 infections néonatales sévères à echovirus 11 (E11)

Tous des garçons, 8/9 jumeaux, nés entre 31 SA + 5j et 39 SA

7/9 décédés, début signes entre 3 et 5 jours de vie, tableau sepsis et **défaillance hépatique** puis multiviscérale

Dans contexte d'augmentation inhabituelle d'infections néonatales mortelles = 1,6% *versus* 0,4% période 2016-2021

TABLE 1

Clinical characteristics of enterovirus-associated severe neonatal infections of male neonates with acute liver failure and multivisceral failure, France, 2022–2023 (n = 9)

Patient number	Gestation length (weeks+days)	Date of birth	Mode of delivery	Birth weight (g)	Age at first symptoms (days)	Specimen type	Age at diagnosis of EV infection (days)	Maternal EV infection	Maternal EV infection (days from delivery)	Treatment	Dialysis	Age at death (days)
1 ^a	39+0	Jan 2023	Vaginal	3,480	5	CSF	5	Yes	0	Pocapavir D7-D21 IVIg D5	Yes	34
2	35+4	Dec 2022	Caesarian	2,400	5	Blood	5	Yes	-3 ^b	IVIg D7, D8	Yes	19
3				2,650		Blood				IVIg D7, D8	Yes	40
4	31+5	Oct 2022	Vaginal	1,805	5	Blood	6	NA	NA	No	No	7
5				2,320		Post-mortem biopsies				No	No	6
6	36+3	Jul 2022	Vaginal	2,600	3	CSF	3	Yes	-3 ^b	IVIg D4	No	5
7				2,860		CSF				IVIg D3, D4	No	5
8	34+0	Mar 2023	Vaginal	2,375	4	CSF	8	Yes	-1 ^b	Pocapavir D8-D23 IVIg D18, 19	No	NA
9				1,970		CSF				Pocapavir D8-D23 IVIg D18, 19	No	NA

CSF: cerebrospinal fluid; IVIg: polyvalent intravenous immunoglobulins; NA: not applicable.

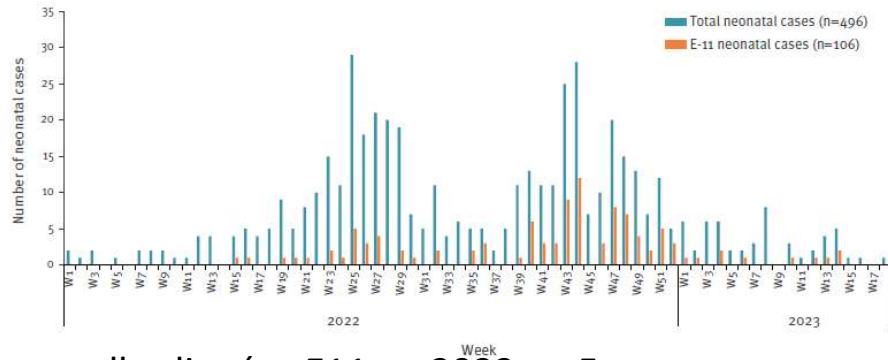
^a From a singleton pregnancy.

^b Days before delivery.

- Enfants hospitalisés dans 5 hôpitaux et 3 régions différentes (pas 1 cluster unique)

FIGURE 3

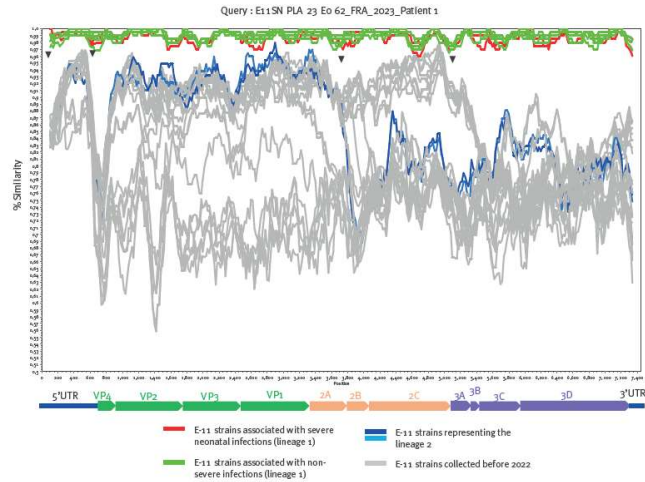
Distribution of neonatal cases by week, France, January 2022–April 2023 (n = 496)



- 2 nouvelles lignées E11 en 2022 en France

FIGURE 2

Analysis of nt similarity of echovirus 11 complete genome sequences from neonatal and non-neonatal infections, France and other countries, 2010–2023 (n = 38)



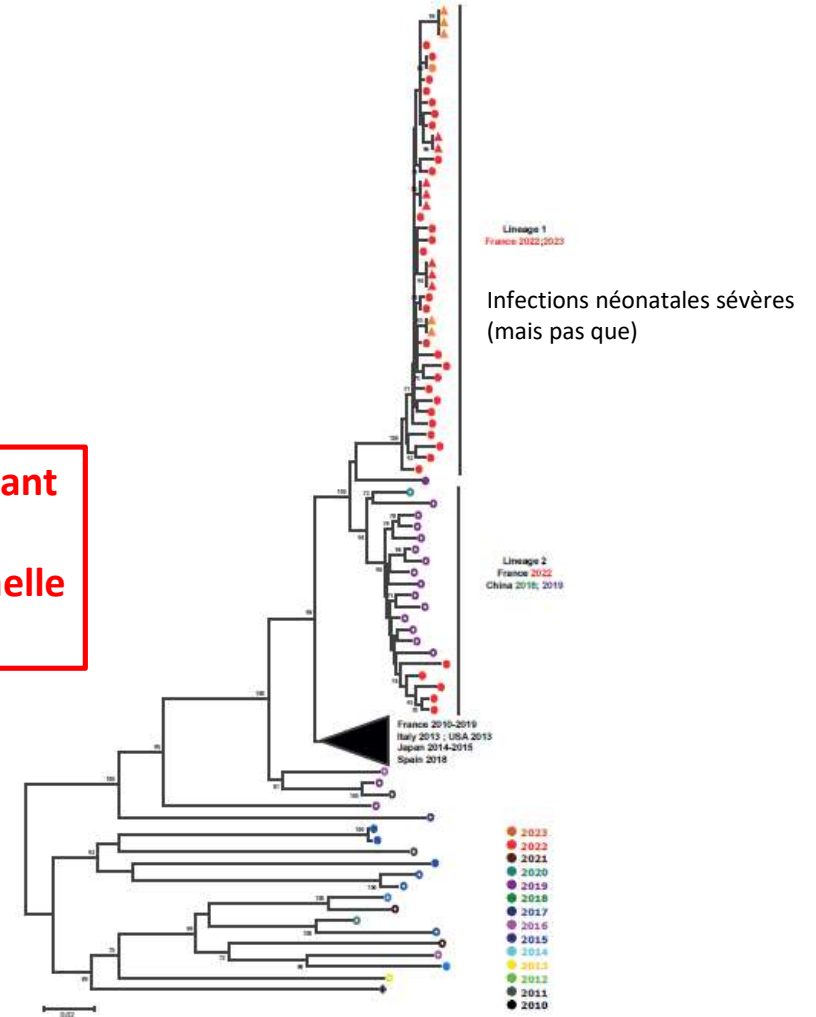
**Emergence nouveau-variant
+
Perte d'immunité maternelle
(pandémie)**

Analyse génomes :

- Origine recombinante des 2 lignées
- Lignée 1 : génome mosaïque (recombinaisons multiples)

FIGURE 1

Phylogenetic tree of echovirus 11 complete 1D^{VP1} sequences from neonatal and non-neonatal infections in France and other countries, 2010–2023 (n = 142)



1. DIAGNOSTIC INFECTION A ENTEROVIRUS

Prélèvements ➤ Prélever précocement et multiplier les prélèvements

- Fonction des signes cliniques (LCR, vésicules cutanées, liquide amniotique, biopsie cardiaque ...)
- + sites de multiplication et d'excrétion virale : gorge / nasopharynx et selles
- + Sang : nouveau-nés et nourrissons

Détection du génome des EV par RT-PCR +++

- Résultats disponibles dans la journée

Diagnostic de genre ⇔ Infection à entérovirus

Méthode de référence

- Nombreuses troupes commercialisées
- Marché : troupes Entérovirus et troupes Entérovirus/Rhinovirus (même genre viral, région 5' non codante très proche)
- Contrôle de qualité européen, distribué gratuitement au niveau national par le CNR EV

(Sérologie : Aucun intérêt, 116 types différents)

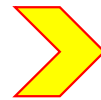


Etude BLEDI

(Blood Enterovirus Diagnosis Infection)

Etude multicentrique prospective nationale :
Evaluation de l'intérêt du diagnostic des entérovirus
dans le sang chez des enfants admis pour fièvre
isolée, sepsis ou suspicion de méningite

- ⇒ 2 ans (2015 et 2016) pendant la **saison estivo-automnale**
- ⇒ **35 services de pédiatrie** rattachés à **5 laboratoires**
- ⇒ **Sang obligatoire** associé ou non LCR (selon clinique)
- ⇒ **Fiche de renseignements cliniques et biologiques**



1- Groupe SANG uniquement
Détection d'un EV dans le sang chez
**28% des < 2 ans admis pour une
fièvre isolée/sepsis**



2- Groupe SANG + LCR
**La détection des EV est significativement plus
élevée dans le sang que dans le LCR
chez les nouveau-nés (99% vs 87%) et les
nourrissons (92% vs 75%)**

C'est l'inverse chez les enfants > 2 ans : 91%
détection dans le LCR, 55% dans le sang

Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric
populations with fever without source, sepsis-like disease,
or suspected meningitis: a prospective, multicentre,
observational cohort study

Jérémy Lafolie, André Labbé*, Anne Sophie L'Honnoreur*, Fouad Madhi, Bruno Pereira, Marion Decobert, Marie Noelle Adam, François Gouraud,
Frédéric Falot, François Arditty, Stéphanie Marque-Jullet, Marie Aline Gutzteny, Gisèle Lapostolle, Matthieu Verdun, Flore Rozenberg, Audrey Mira,
Hélène Peigue-Lafeuille, Cécile Henquell†, Jean-Luc Bailly†, Christine Archimbaud, on behalf of the Blood Enterovirus Diagnosis Infection (BLEDI)
in paediatric population study team†



MENINGITE



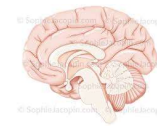
Pléiocytose inconstante



FIEVRE ISOLEE/SEPSIS
Enfants < 2 ans



RT-PCR entérovirus dans le **LCS**



ENCEPHALITE
MYELITE FLASQUE AIGÜE



Pléiocytose peu fréquente

RT-PCR souvent négative dans LCS

+ RT-PCR entérovirus dans le **sang**

+ RT-PCR entérovirus ou PCR multiplex
respiratoire (EV/RV) dans un **échantillon
de gorge/nasopharynx**

+ RT-PCR entérovirus dans un **échantillon
de selles**

**Penser aux entérovirus
bilan de 1^{ère} intention**

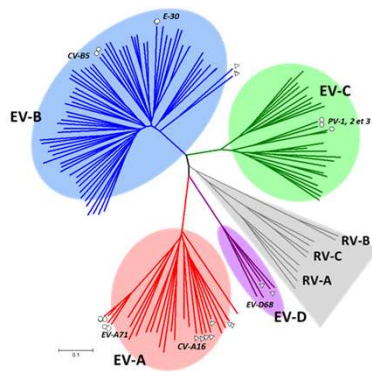
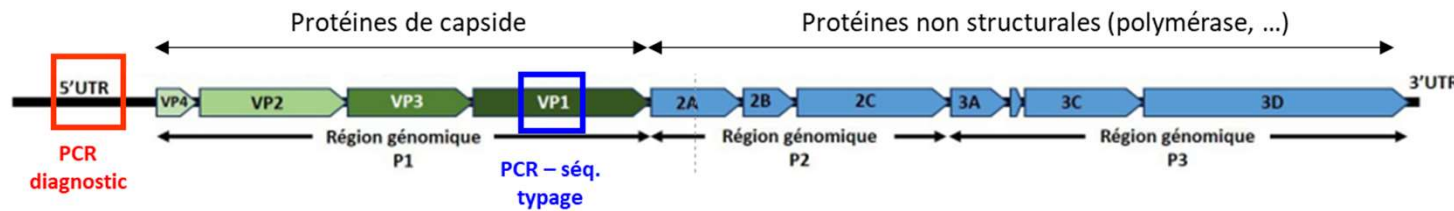
**Multiplier les prélèvements
différents (tableaux sévères)**

2. IDENTIFICATION DU TYPE ENTEROVIRUS : POURQUOI ?

- Pour le patient : dans les infections sévères (encéphalite, myélite, infection néonatale, méningoencéphalite chronique chez l'immunodéprimé)
- Pour la collectivité : distinction poliovirus /EV non poliomyélitiques, infection nosocomiale, veille sanitaire : surveillance de l'émergence de nouveaux types ou variants

COMMENT ?

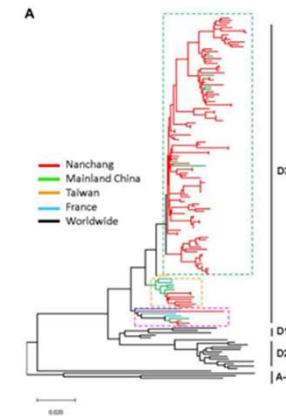
- **GENO**typage directement à partir de l'extrait ARN de la PCR (pas de culture)



Séquençage du gène codant la protéine majeure de capside: VP1

=> Distinction entre tous les types d'EV

+ détermination de variants





- Immunoglobulines polyvalentes humaines : infections sévères du nouveau-né, de l'immunodéprimé
Efficacité controversée (inégaie, selon le type EV responsable)



- Antiviraux

Un développement poussif, malgré un poids de santé public important

Inhibiteurs de capsid : pléconaril, pocapavir - -> en utilisation compassionnelle dans les infections sévères



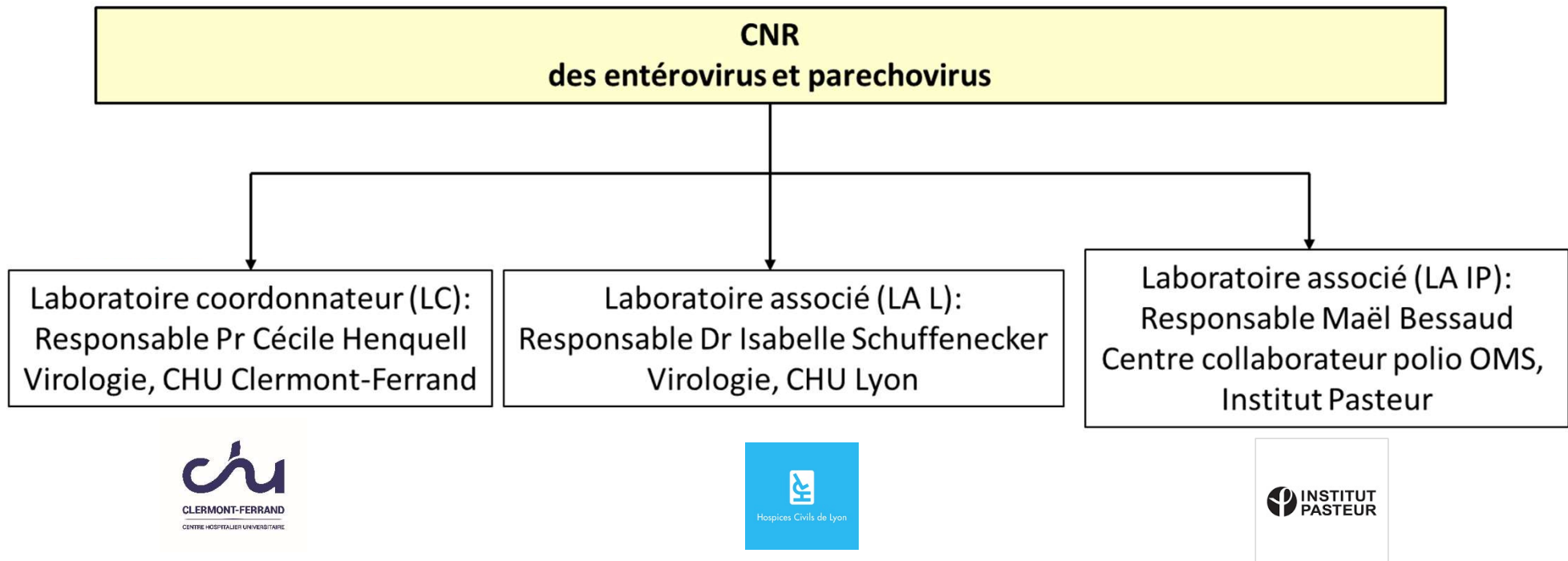
- Vaccins :
 - Polio (VPI et VPO)
 - En Chine : EV-A71



Prévention = lavage des mains !

**Hôpital (néonat) = précautions gouttelettes (masque)
+/- précautions contact (si diarrhée)**

Mandat 2022-2027



6- Le CNR entérovirus : N'hésitez pas !

- Pour identifier tout EV associé à un cas sévère, ou présentation clinique inhabituelle, infection néonatale
 - -> envoi échantillon biologique ou extrait acides nucléiques
 - -> retour du résultat

- Pour participer à la surveillance nationale
 - -> envoi de tous les échantillons (ou extraits) PCR EV +
 - -> saisie en ligne d'un formulaire de renseignements cliniques sur le site web du CNR
 - -> saisie en ligne ou envoi données mensuelles (nb PCR, nature échantillons testés, âge)

Base de données
CLINICO-BIOLOGIQUES



Surveillance épidémies annuelles
Surveillance polio
(enfants < 15 ans)

