

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2002

THESE N° 15111

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089504 0

INFECTION A ENTEROVIRUS EN PEDIATRIE

THESE
POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2002

par

Anne FARGEOT
Née le 28 février 1975 à Périgueux (24)

EXAMINATEUR DE LA THESE

Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR
Monsieur le Professeur F. DENIS
Madame le Professeur A. LIENHARTD
Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX
Monsieur le Docteur P. GAUTRY

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PLAN

I. INTRODUCTION

II. PREMIERE PARTIE : VIROLOGIE

1. CLASSIFICATION

1.1. Le genre Entérovirus

1.2. Le genre Rhinovirus

1.3. On trouve également parmi les picornaviridae des virus animaux et végétaux:

2. STRUCTURE DES ENTEROVIRUS

2.1. Structure génomique

2.2. Les protéines virales

2.2.1. Les protéines structurales

2.2.2. Les protéines non structurales

3. LA REPLICATION DES PICORNAVIRIDAE

3.1. Quelques généralités

3.1.1. Infection virales et cellules cibles

3.1.2. Les différents types d'interaction virus/cellules

3.2. Réplication des Picornaviridae

3.2.1. Première étape

3.2.2. Deuxième étape

3.2.3. Troisième étape

3.2.4. Quatrième étape

3.2.5. Cinquième étape

4. LA STRUCTURE ANTIGENIQUE

4.1. Homologie entre les virus d'un même genre

4.2. Les antigènes capsidaux

4.3. Les particules défectives interférentes

4.4. Application de ces notions dans le cadre du genre entérovirus

5. IMMUNITE INDUITE PAR LES PICORNAVIRIDAE

6. EPIDEMIOLOGIE

6.1. Le climat

6.2. L'âge

- 6.3. Les conditions socio économiques
- 6.4. Le sexe
- 6.5. Réservoir viral et mode de transmission
- 7. POUVOIR PATHOGENE DES PICORNAVIRIDAE
- 8. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ENTEROVIROSES
 - 8.1. Isolement du virus
 - 8.1.1. Prélèvement
 - 8.1.2. Isolement des prélèvements
 - 8.1.3. Identification
 - 8.2. Technique de recherche des anticorps
 - 8.2.1. Neutralisation
 - 8.2.2. Fixation du complément
 - 8.2.3. Méthode ELISA
 - 8.3. Interprétation des sérologies
 - 8.4. Techniques de biologie moléculaire

III. DEUXIEME PARTIE : CAS CLINIQUES

- 1. PATIENTS ET METHODES
- 2. DESCRIPTION DES CAS
 - 2.1 Méningites aseptiques
 - 2.2 Cas clinique n°1
 - 2.3 Cas clinique n°2
 - 2.4 Cas clinique n°3
 - 2.5 Cas clinique n°4
 - 2.6 Cas clinique n°5
 - 2.7 Cas clinique n°6

IV. TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

- 1. ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX
 - 1.1 Méningite aseptique
 - 1.1.1 Epidémiologie
 - 1.1.2 Clinique
 - 1.1.3 Examen complémentaire
 - 1.1.3.1 Biologie
 - 1.1.3.2 Virologie

1.1.3.3 Autres examens complémentaires

1.1.4 Evolution

1.2 Encéphalite

1.2.1 Epidémiologie

1.2.2 Encéphalite aigue

1.2.2.1 Physiopathologie

1.2.2.2 Clinique

1.2.3 Encéphalite post infectieuse

1.2.3.1 Physiopathologie

1.2.3.1 Clinique

1.2.4 Examens complémentaires

1.2.4.1 Biologie

1.2.4.2 Virologie

1.2.4.3 Autres examens complémentaire

1.2.5 Evolution

1.3 Autre atteinte du système nerveux

1.3.1 Paralysie de type polio

1.3.2 La polyradiculonévrite

1.3.2.1 Epidémiologie

1.3.2.2 Clinique et évolution

1.3.2.3 Examen complémentaire

2. CAS PARTICULIER DU NOUVEAU NE

2.1 Epidémiologie

2.2 Physiopathologie

2.3 Clinique et évolution

3. AGAMMAGLOBULINEMIE

4. ATTEINTE CARDIAQUE

4.1. Epidémiologie et physiopathologie

4.2. Clinique

4.3. Para clinique

4.3.1. Biologie

4.3.2. L'ECG et l'imagerie

4.3.3. Virologie

5. ATTEINTE MUSCULAIRE

6. ATTEINTE HEPATIQUE
7. ATTEINTE CUTANEO MUQUEUSE
8. TRAITEMENT SPECIFIQUE
9. CONDUITE A TENIR

V. CONCLUSION

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A Eric,

Merci de ta patience et de ton soutien permanent. Sans toi rien n'aurait été possible.
Avec tout mon amour.

A mon grand-père et mon père,

Vous avez exercé cette profession avec tant de passion que j'ai toujours voulu « être docteur ». J'espère exercer la médecine avec autant de conviction que vous et ne jamais vous décevoir.

A ma mère, ma sœur et Olivier,

Vous avez toujours su être là pour moi. Je vous aime très fort.

A mes grands parents,

Pour vos sacrifices et l'aide que vous m'avez toujours apportée, en reconnaissance pour votre amour.

A toute famille

A tous mes copains Lislois

On se connaît depuis toujours, et vous avez toujours été là. En attendant un nouveau « coup nanou »...

A tous mes copains Limougeauds

Après de longues années, les études sont enfin finies mais pas notre amitié ! Au prochain séjour au ski.

A mes beau parents

En témoignage de ma profonde affection.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR

Professeur des Universités de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Nous vous remercions du très grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre service avec une extrême gentillesse.

Nous avons pu apprécier, tout au long de notre internat, l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité, la qualité de votre enseignement et votre rigueur.

Soyez assuré de notre profond respect.

A notre directeur de thèse,

Madame le Professeur LIENHARDT-ROUSSIE

Professeur des Universités de Pédiatrie

Pédiatre des Hôpitaux

Vous nous avez guidés et soutenus tout au long de ce travail avec constance, patience et gentillesse.

Votre exemple, vos conseils, et vos qualités de rigueur nous ont beaucoup apportés.

Soyez assuré de mon admiration sincère.

A nos juges,

Monsieur le Professeur DENIS

Professeur des Universités de Bactériologie Virologie Hygiène

Biologiste des Hôpitaux

Chef de service

Vous avez très aimablement accepté de faire partie de notre jury.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur VANDROUX

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image

Biologiste des Hôpitaux

Chef de service

Doyen de la Faculté de Médecine

Vous avez été un de mes premiers professeurs dès mon arrivée en première année de médecine.

Nous vous remercions pour votre gentillesse, votre simplicité, et votre dévouement.

Vous avez tellement fait pour les étudiants de Limoges.

Nous ne sommes pas prêt d'oublier les séjours au ski, d'ailleurs sans eux je n'aurais pas connu Eric.

Soyez assuré de notre respect sincère.

Monsieur le Docteur P. GAUTRY

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Merci de m'avoir accueillie dans votre service. Votre dévouement et votre motivation pour la Pédiatrie sont pour moi un exemple.

Vos allez bientôt me permettre de travailler dans votre équipe dont j'espère être digne.

A très bientôt.

A Monsieur le Docteur RONAYETTE

Votre patience légendaire et votre disponibilité est exemplaire.

Merci d'avoir toujours répondu avec tant de gentillesse au coup de fils de 4 heures du matin de la pauvre interne perdue !

Merci de tous ce que vous m'avez appris.

A Madame le Docteur LAROCHE

Je ne suis pas prête d'oublier mon premier stage dans l'aile de Neuropédiatrie du Docteur LAROCHE. Du Prodilantin à l'Epithomax heureusement que tu es là pour nous remettre sur les rails et nous éviter de convulser.

Merci pour tout.

A Madame le Docteur BELIN

Tes explications ont toujours su éclairer pour moi les aspects les plus « ombragés » de la Réa-néonatal. Dommage qu'il reste tant de chose à apprendre.

Ta rigueur restera pour moi un exemple.

A Monsieur le Docteur PIGUET

Ton humour a toujours su prendre le pas sur les moments les plus difficiles. Travailler avec toi en cancérologie Pédiatrique fut un réel plaisir.

Soit assuré de mon amitié

A Madame le Docteur LANGUEPAIN et Monsieur le Docteur BEDU

Fraîchement arrivés de la capitale ça n'a pas du être facile de s'intégrer à l'équipe Limougeaude. On a pas eu beaucoup l'occasion de travailler ensemble mais ce n'est que partie remise.

Avec toute mon amitié

A Monsieur le Docteur GIGONNET

Votre sens clinique nous a tous impressionné. Votre dévouement pour la Pédiatrie est pour nous un exemple pour tous.

Soyez assuré de mon plus profond respect.

A tous mes amis, Chefs de clinique et interne de Pédiatrie : Sophie, Céline(s), Anne, Caroline, Anna, Delphine, Sandra, Noémie, Séverine, Véronique.

A tous le Service de Pédiatrie de Brive et Tulle

Merci de tout ce que vous m'avez appris .

A tous le service de Pédiatrie du CHU

Sans vous la Pédiatrie ne serait pas la Pédiatrie.

INTRODUCTION

Le groupe des Picornaviridae est un gigantesque groupe de virus dont l'étude a longtemps été propulsée par l'étude du Poliovirus.

Il représente une cause fréquente d'infection localisée ou disséminée chez le patient de tout âge.

La sévérité de ces atteintes est très variable et touche souvent le petit enfant entraînant une hospitalisation fréquente dans les services de Pédiatrie.

S'il est souvent responsable d'affection bénigne il peut également être responsable d'atteinte gravissime surtout sur un terrain prédisposé.

Le but de ce travail est de discuter les cas pédiatriques d'infection à entérovirus quelque soit le type d'atteinte. Nous les comparerons par une analyse critique aux données de la littérature.

VIROLOGIE

Les Picornaviridae représentent un groupe de virus ubiquitaires dont la circulation est importante dans les collectivités humaines ou animales. Historiquement les poliovirus ont représenté les premiers Picornaviridae humains connus en tant que "agents filtrables" puisque dès 1908 la poliomyélite était reproduite chez le singe par Landsteiner. C'est encore au cours de l'étude des poliovirus que la virologie a franchi un pas décisif lorsqu'en 1949, Enders, Weller et Robbins montrèrent qu'il était possible de cultiver le poliovirus sur des cellules nerveuses maintenues *in vitro* [51]. La lutte contre la poliomyélite à l'aide de vaccins constitue l'un des points forts de l'histoire de l'étude de ce groupe de virus ; les études ayant pour objectif une meilleure connaissance de la maladie et des vaccinations permirent indirectement la détection de nombreux entérovirus. On pourrait également mentionner parmi les grandes étapes historiques, les travaux fondamentaux de l'équipe de Baltimore sur la réplication et la structure de l'ARN viral [80].

Ce groupe des picornaviridae comprend les poliovirus, les virus coxsackies et les ECHOvirus, il comprend également les très nombreux Rhinovirus, mis en évidence par divers auteurs au cours des années 1960. Parmi les virus animaux, le virus de la fièvre aphteuse, connu dès la fin du 19^{ème} siècle, est l'un de ceux dont l'incidence économique est la plus importante.

1. CLASSIFICATION

Le terme de Picornavirus provient de la concentration de "Pico" (très petit) et ARN (acide ribonucléique). Ce sont donc de très petits virus à ARN.

Ils possèdent un génome constitué d'un brin unique d'ARN monocaténaire, de polarité positive (+) et de poids moléculaire de $2,7 \cdot 10^6$ D dans une capsidie icosaédrique non enveloppée.

Leurs protéines capsidales sont au nombre de quatre de poids moléculaire compris entre 8 et 33 KD. Ils ne contiennent ni lipide ni glucide.

Ces virus de petite taille (20 à 30 nm) résistent au milieu extérieur. Ils se multiplient dans le cytoplasme des cellules infectées et contiennent deux principaux genres infectant l'homme : les Entérovirus et les Rhinovirus.

2. STRUCTURE DES ENTEROVIRUS

2.1. Structure génomique

Le génome des entérovirus est un ARN monocaténaire de polarité positive, d'environ 7500 nucléotides. L'ARN viral peut directement servir d'ARN messenger, il est infectieux.

Ce génome comporte 3 parties (figure 1) :

- une extrémité 5' non codante d'une longueur de 711 à 750 ribonucléotides, qui est associée à une petite protéine basique d'origine virale de 22 acides aminés appelée VPg. Cette extrémité est la région la plus conservée chez les entérovirus, excepté pour les Echovirus 22 et 23 qui sont génétiquement et immunologiquement différents et qui représentent à ce jour un groupe indépendant au sein de la famille des picornaviridae.

- un long cadre ouvert de lecture de 6600 nucléotides. Cette région de l'ARN viral code pour une longue polyprotéine, qui subit des clivages protéolytiques successifs permettant la production des différentes protéines virales structurales et non structurales.

- une extrémité 3' non codante d'environ 300 nucléotides, qui se termine par une séquence polyadénylée. Cette région a un rôle encore mal connu, mais semble indispensable pour que le virus soit infectieux.

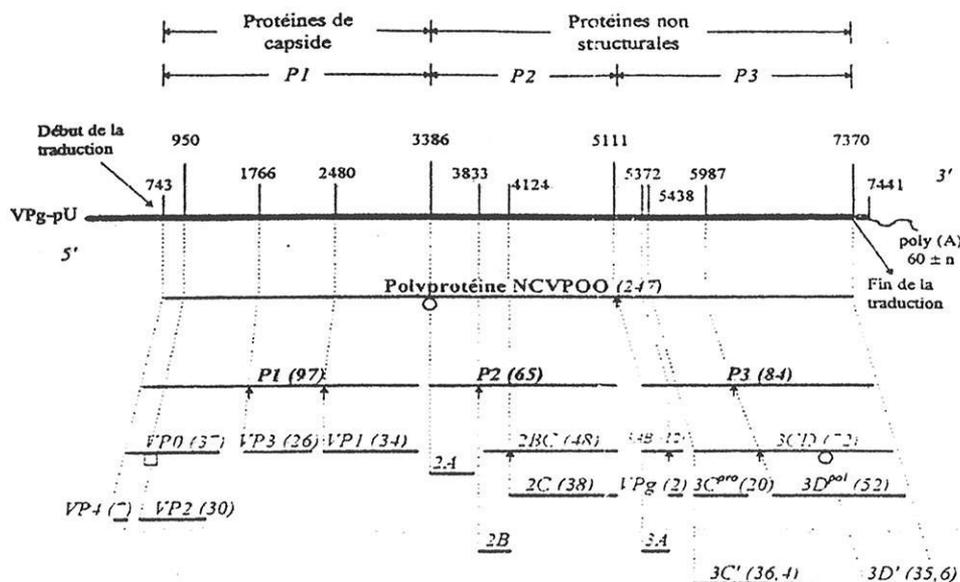


FIGURE 1 : Structure génomique des entérovirus (d'après Johnson et Sarnow, 1995)

2.2. Les protéines virales

L'ARN viral code pour une polyprotéine initiale clivée en 3 préprotéines appelées P1, P2, P3.

2.2.1. Les protéines structurales

Elles sont codées par la région 5' du cadre ouvert de lecture (région P1). Cette préprotéine P1 est secondairement clivée en VP0, VP1 et VP3 qui sont des protéines de la capsid. VP0 n'est clivée en VP2+VP4 qu'au moment de la maturation du virion.

La capsid des entérovirus comprend 60 protomères identiques. Chaque protomère est formé des protéines majeures ou structurales VP1, VP2, VP3 et VP4.

Les protéines majeures (VP1, VP2, VP3) ont une taille comparable d'environ 200 à 300 acides aminés. La protéine VP4 est plus petite, elle a une taille d'environ 100 acides aminés, et est myristillée. Cette myristillation est nécessaire à l'assemblage des pentamères et pourrait jouer un rôle au niveau des premières étapes de l'infection, notamment pour la réorientation des pentamères, mais aussi pour le détachement de VP4.

Les protéines VP1, VP2 et VP3 présentent une structure tridimensionnelle proche. Cette structure, appelée barillet β , est constituée de 2 hélices α et de 8 feuillets β plissés antiparallèles reliés entre eux par des boucles de connexion.

Les feuillets forment le squelette de la capsid, tandis que les boucles constituent des régions de la surface de cette capsid.

La surface de la capsid comporte des dépressions dont l'une, appelée "canyon" est commun à de nombreux Picornavirus et constitue le site d'attachement au récepteur cellulaire.

L'ensemble de ces données sont résumé dans les figures 2 et 3.

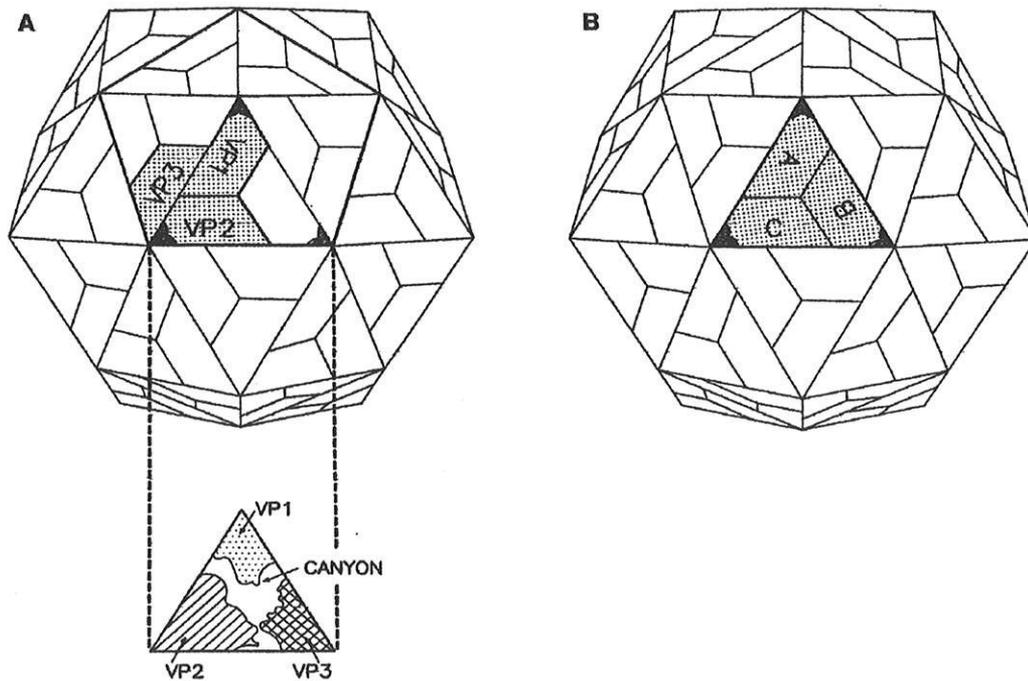
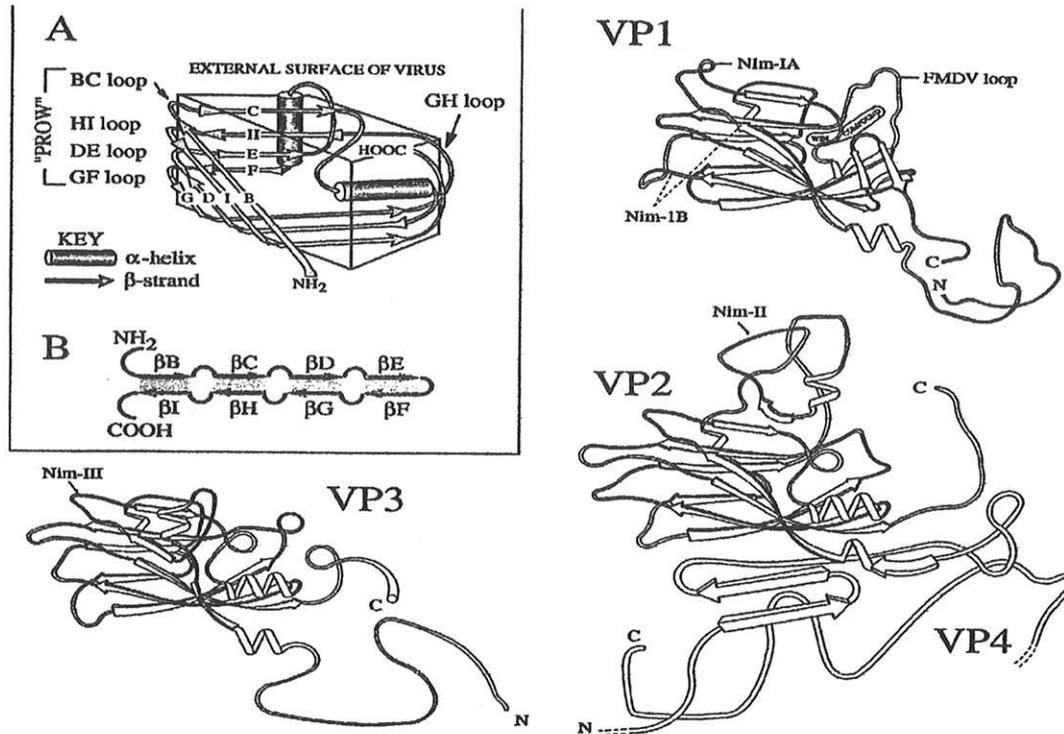


FIGURE 2 et 3 : Structure quaternaire des protéines de la capside (d'après Hellen et Wimmer, 1995)

Ces protéines structurales ont de multiples rôles. Outre la formation de la capsid du virion et la protection de l'ARN viral vis à vis des nucléases, elles participent à la reconnaissance du récepteur cellulaire par le biais du canyon. Elles sont aussi impliquées dans l'induction de la réponse immunitaire de l'hôte : elles sont la cible des anticorps neutralisants. Elles sont le support de la classification sérotypique des entérovirus.

En somme ces protéines structurales contiennent « l'antigène » qui détermine les sérotypes. De plus elles interagissent spécifiquement avec les protéines de la cellule cible qui diffèrent d'une cellule à l'autre, autorisant ainsi la réplication virale dans une cellule devenue permissive et déterminant alors le tropisme cellulaire du virus. Ainsi le tropisme méningé est sérotype dépendant. Les échovirus 30, 11 et les coxsackies B provoquent une méningite aseptique dans 90% des cas contre 4% pour les échovirus 18, 24 et 25.

2.2.2. Les protéines non structurales

Elles sont codées du côté 3' du cadre ouvert de lecture, dans les régions P2 et P3. Ces protéines non structurales ont une structure plus conservée que les précédentes entraînant une grande stabilité rendue nécessaire pour maintenir ces protéines fonctionnelles et de ce fait elles sont peu soumises à la pression immunitaire.

La région P2 est clivée en 3 protéines, 2A qui est une protéase de la polyprotéine et qui est responsable de son clivage entre P1 et P2, 2B et 2C.

Après plusieurs clivages successifs, la préprotéine 3 donne naissance à la protéine VPg, à la protéine 3C qui est une protéase et à la protéine 3D qui est une polymérase.

3. LA REPLICATION DES PICORNAVIRIDAE

3.1. Quelques généralités

3.1.1. Infection virale et cellules cibles

Une maladie virale est le résultat de l'interaction entre plusieurs facteurs :

- effets toxiques des protéines virales sur le métabolisme de la cellule infectée
- modifications de l'expression des gènes cellulaires par le matériel génétique des virus
- réactions de l'hôte contre les cellules infectées exprimant des antigènes viraux.

Le plus souvent les signes cliniques de l'infection virale proviennent de la destruction des cellules par le virus qui les infecte.

Pour qu'un virus se multiplie il doit d'abord infecter une cellule.

La spécificité de l'hôte définit les types de cellules ou de tissus ou les espèces animales qu'un virus peut infecter.

La sensibilité (ou réceptivité) d'une cellule correspond à sa capacité à être infectée.

Dans l'organisme les premières cellules infectées se trouvent à la porte d'entrée et sont souvent les principales cibles (exemple : les infections génitales à HSV2, infections respiratoires à Rhinovirus). Dans d'autres cas les cellules cibles dont la destruction provoquera l'apparition des signes cliniques, sont plus lointaines et les virus devront se disséminer par voie sanguine pour les atteindre.

Le virus introduit dans la cellule son matériel génétique (ADN ou ARN) encore protégé dans sa capside, accompagné pour certaines familles de virus de quelques protéines virales essentielles. Les nouvelles protéines virales synthétisées, elles, assurent la réplication des génomes viraux, contribuent à la structure et à l'assemblage des nouveaux virions, et altèrent les fonctions des cellules infectées. On appelle alors virion la particule virale infectieuse possédant tous les éléments structuraux du virus. Dans la réplication virale il correspond au stade où tous les constituants du virus sont assemblés.

3.1.2. Les différents types d'interaction virus/cellule

In vitro, l'infection d'une cellule sensible conduit à différentes modalités dans l'interaction entre une cellule et un virus.

Le cycle productif correspond à la multiplication des virus dans la cellule avec inhibition de la synthèse cellulaire, des altérations génomiques et l'accumulation des composants viraux. Tout cela conduit à la destruction de la cellule. Il s'agit donc d'un cycle productif par le virus (libération de nombreux virions) et d'un cycle lytique pour la cellule.

A l'inverse, l'infection latente correspond à la persistance du génome viral dans la cellule (sous forme extra chromosomique ou intégrée dans le génome cellulaire). Le génome

viral n'exprime alors qu'un tout petit nombre de gènes dont aucun n'est lié à la réplication de virions.

3.2. Réplication des Picornaviridae

La réplication des poliovirus a fait l'objet d'études très nombreuses et très précises. Celle des autres entérovirus apparaît très semblable.

Le génome des Picornaviridae est un brin d'ARN dit infectieux, ou messenger ou de polarité positive. L'information génétique est contenue dans l'ARN. Il n'existe pas d'enzyme synthétisant de l'ARN à partir d'ARN (soit des ARN polymérases ARN dépendantes). Ces virus ont du trouver des solutions originales pour se répliquer. Le génome joue donc deux rôles : celui de l'ARN messenger et celui de matrice pour la synthèse d'un brin complémentaire. Il est unique, monocaténaire comprenant 7500 nucléotides [24].

3.2.1. Première étape

Le virus se fixe sur un récepteur cellulaire. Il pénètre dans la cellule à l'intérieur d'une vacuole de pinocytose. Cette interaction, très spécifique, se fait par le moyen de protéines de la surface virale. Puisque ces virus n'ont pas d'enveloppe, la présence ou l'absence de récepteur approprié détermine respectivement la réceptivité ou la résistance de la cellule à l'infection par un virus donné. Ces récepteurs sont en fait des protéines cellulaires normales aux rôles physiologiques connus ou non, que le virus utilise à son profit pour se fixer à la cellule.

Puis il pénètre dans la cellule à l'intérieur d'une vacuole de pinocytose. Cette endocytose emploie la machinerie dont se sert normalement la cellule pour l'absorption des macromolécules. Le virus encore attaché à son récepteur est englouti par une trappe pour atteindre une vésicule. C'est dans ces trappes bordées par une protéine spéciale, la Clathrine, du côté du cytoplasme, que se produit l'endocytose des récepteurs et de leur ligand. Une fois dans le cytoplasme, la trappe associée à son virus perd son revêtement de Clathrine et fusionne avec ces grandes vésicules que sont les endosomes. Le pH acide permet ensuite la fusion entre membrane cellulaire et enveloppe virale elle-même suivie de la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.

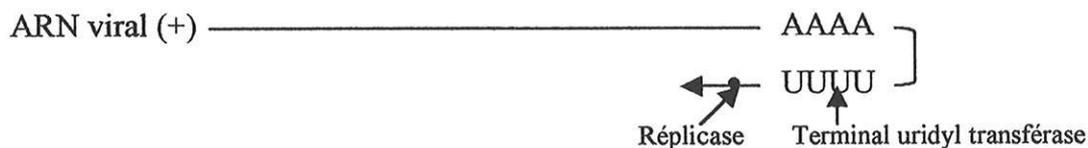
Enfin la décapsidation ou l'accessibilité du génome viral à la traduction et à la transcription a lieu. La capsidie doit donc être rompue pour que les enzymes cellulaires ou virales puissent s'associer au génome du virus pour faire démarrer les synthèses.

3.2.2. Deuxième étape

Le génome libéré joue immédiatement son rôle d'ARN messenger. L'ARN isolé peut également initier la réplication dans une cellule de primate comme dans d'autres cellules d'espèces animales différentes (cobaye, poulet...) qui ne sont pas spontanément permissives par manque de récepteur membranaire. La lecture étant polycistronique, un grand polypeptide de poids moléculaires 200 à 250 KD est synthétisé et sera ensuite clivé en protéines qui participent à l'élaboration de la capsidie. Parmi les autres protéines, on distingue une protéase et une ARN polymérase ARN dépendante.

3.2.3. Troisième étape

Le génome viral étant un ARN (+) les virions devront incorporer également un ARN (+) pour assurer la duplication de l'ARN (+). Un intermédiaire (-) est donc nécessaire. Ce brin (-) apparaît sur la matrice (+) grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante néosynthétisée qui porte le nom de réplisase. Cette étape est dépendante d'une enzyme cellulaire, la terminale Uridyl transférase, qui synthétise une séquence poly U face au poly A de l'extrémité 3' de l'ARN (+) viral aboutissant ainsi à une structure en épingle à cheveux permettant à la réplisase d'initier son travail. Il apparaît donc à un moment donné un ARN bicaténaire.



3.2.4. Quatrième étape

A partir de l'ARN (-) il y a synthèse d'ARNs (+), une molécule d'ARN (-) générant plusieurs ARNs (+). Les ARNs (+) synthétisés seront les ARNs génomiques viraux. Ils peuvent également participer à l'amplification de la synthèse protéique.

3.2.5. Cinquième étape

Les particules virales sont assemblées : des polymères s'associent pour former une procapside dans laquelle pénètre un ARN génomique (+). Un nouveau clivage assure la fermeture de la procapside en capside. Les nucléocapsides virales s'accumulent dans le cytoplasme de la cellule réalisant parfois des amas pseudocristallins. La cellule finit par éclater et les virions passent dans les espaces intercellulaires.

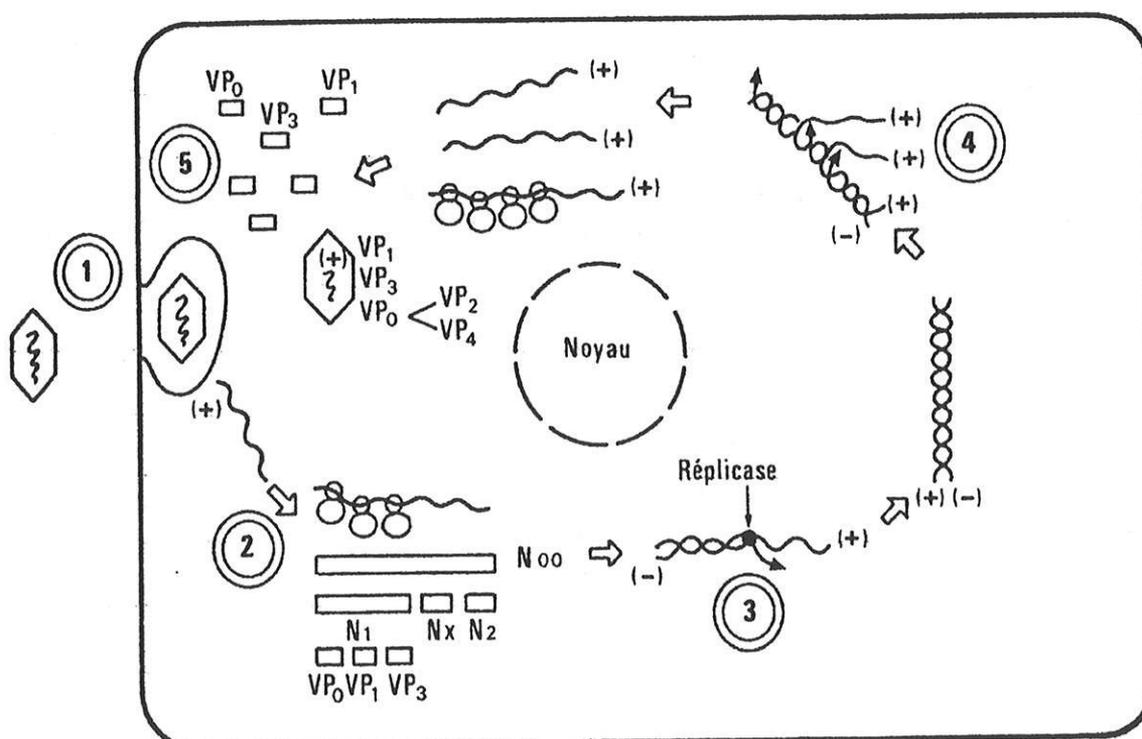


FIGURE 4 : Réplication du virus de la poliomyélite (d'après J.A. Fleury ed. Masson, 1996)

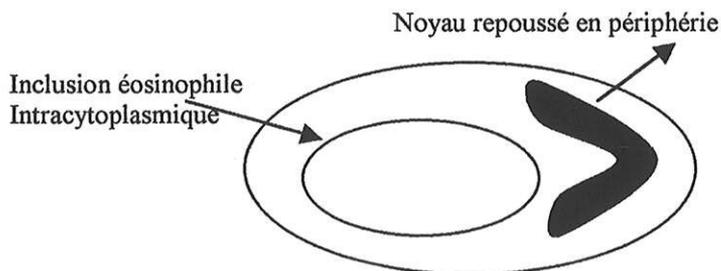
Les aspects majeurs de cette réplication sont donc (figure 4) :

-la façon dont sont synthétisées les premières protéines d'initiation à partir du génome lui-même.

-l'absence de séquence de ponctuation sur l'ARN, ceci entraînant la synthèse d'un très gros polypeptide unique à l'origine des protéines de structure.

Le cycle complet se déroule entre 6 et 8 heures. Il s'effectue intégralement dans le cytoplasme cellulaire comme l'attestent les expériences de réplication dans des cellules anuclées. La réplication du génome peut également être obtenue dans un système acellulaire. La quantité de virions produite par la cellule à partir d'une particule virale peut atteindre le chiffre de 100 000 virions comme dans le cas des poliovirus. Cette multiplication entraîne une anomalie cellulaire décelable en microscopie photonique et utilisable en laboratoire pour porter un diagnostic virologique : l'effet cytopathogène.

Dans le cas du virus de la poliomyélite, l'isolement chez le malade se fait essentiellement à partir du prélèvement de selles et de gorge, celles-ci sont mises en culture au laboratoire sur un système cellulaire adapté. La multiplication virale entraîne en 24 heures un arrondissement des cellules qui se détachent du tapis sous jacent. Si on fixe ces cellules et si on les colore par l'hémalun-éosine, on peut apprécier l'effet cytopathogène après coloration : on distingue une volumineuse inclusion éosinophile intra cytoplasmique correspondant à l'accumulation des nucléocapsides et qui repousse le noyau en périphérie.



4. LA STRUCTURE ANTIGENIQUE

4.1. Homologie entre les virus d'un même genre

En ce qui concerne les entérovirus, seulement 5% du génome est commun entre les différents sous-groupes. A l'intérieur d'un sous-groupe, l'homologie par hybridation peut porter sur 30 à 50 % du génome. Ceci montre une séquence de nucléotides commune à différents virus et donc l'existence très probable d'antigènes communs.

4.2. Les antigènes capsidaux

La population des particules virales issue de la réplication in vitro n'est pas homogène. On y trouve différents types de particules, donc de structures antigéniques différentes.

-Les antigènes de la capsidite du virion (capsidite pleine) sont aux nombres de quatre : VP₁, VP₂, VP₃, VP₄ (le plus connu). VP₄ serait associé directement à l'infectivité de la particule. Il constitue le récepteur du virus qui va se fixer sur la membrane cellulaire. C'est un constituant interne de la capsidite. Il se trouve extériorisé par suite d'un changement de allostérique au niveau de la capsidite au moment de la fixation. Il interviendrait également indirectement dans la fixation des anticorps neutralisants qui sont fixés directement sur VP₁.

-Les antigènes de la procapsidite sont constitués par des polypeptides intermédiaires. Ils représentent une étape ultérieure de la maturation de la capsidite, en ce sens que les procapsidites contiennent VP₀ +VP₁ +VP₃. Des expériences de blocage par la guanidine ont montré que le génome ne s'encapsidait pas dans ces procapsidites qui constituent les particules vides que contiennent toujours les suspensions de virions observés en microscopie électronique.

-L'hémagglutinine est inhérente à la capsidite. Sa présence est très variable d'un sérotype à l'autre, et même à l'intérieur d'un sérotype, d'une souche à l'autre.

4.3. Les particules défectives interférentes

Elles consistent en une capsidite normale ayant encapsidé un génome viral incomplet. La réplication de ces particules seules est impossible car, compte tenu du déficit génomique

une partie de ces protéines fonctionnelles de la capsidie ne semble pas être synthétisées. Cependant mélangées à des virus standard, qui pourraient leur apporter le complément génomique indispensable, elles peuvent se multiplier et interférer avec la réplication des virions standards. On ignore tout de leur rôle éventuel chez l'homme.

4.4. Application de ces notions dans le cadre du genre entérovirus

Les différents sérotypes connus sont déterminés par leur aptitude à être neutralisés par des anticorps différents les uns des autres. Il est classique de dire qu'il n'y pas d'antigène de groupe, comme cela existe dans d'autre groupe (Adénovirus, Herpesvirus, Myxovirus par exemple) cependant en pratique, des croisements antigéniques sont observables à l'aide de diverses méthodes immunologiques (neutralisation, immunodiffusion en gel, fixation du complément, immunofluorescence etc....).

La communauté antigénique entre poliovirus 1 et 2 est connue de longue date. D'autres communautés existent aussi, elles sont de connaissance plus récente. Par exemple E1 et E8, CA13 et CA18, CA16 et E71.

Il existe de nombreux variants à l'intérieur d'un sérotype notamment des souches dites primes. Cela signifie qu'une souche prime est mal neutralisée par le sérum produit à l'aide de souche prototype du sérotype correspondant, alors qu'un sérum produit avec la souche prime neutralise également la souche prime et la souche prototype (ex : Cocksackie A 24 - ECHOvirus 6-ECHOvirus 20).

Il semble qu'il puisse y avoir un certain degré de variation au cours du temps à l'intérieur d'un même sérotype. Ex : isolement en 1973 d'un Cocksackie B5 antigénétiquement assez différent de la souche prototype Faulkner ; isolement à partir du porc d'un virus antigénétiquement voisin de Cocksackie B5 [80].

Des travaux anciens ont montré que lorsqu'on cherchait par la réaction de fixation du complément les anticorps produits chez des malades infectés par le poliovirus, deux composants antigéniques interviennent :

- dans les antigènes bruts, il s'agit de deux sortes de particules virales D (dense) et C (corless) correspondant respectivement aux virions standards et aux procapsides.

- dans les antigènes chauffés (30 minutes à 56°C) les particules D se vident de leur génome et perdent en même temps VP₄. On sait que les antigènes chauffés font apparaître plus de réactions croisées parmi les poliovirus que ne le font les antigènes bruts. Ceci semble dû aux antigènes différents présents dans les préparations.

5. IMMUNITÉ INDUITE PAR LES PICORNAVIRIDAE

Les premières études sur l'immunité chez l'homme ont porté sur les anticorps antipoliomyéliques qui ont été évalués par la réaction de neutralisation. Ce sont donc des anticorps de la classe des immunoglobulines G qui ont été les premiers connus. Les anticorps sont dirigés contre les protéines structurales du virus. Ce sont eux qui en se fixant sur des sites entourant le récepteur viral empêchent la pénétration du virus dans la cellule.

L'infection inapparente est immunisante. Cette immunité subsiste pendant de très nombreuses années. Les anticorps neutralisants sériques sont le reflet assez fidèle du degré de protection d'un sujet.

Les anticorps sériques neutralisants ne sont pas les seuls témoins de l'état de l'immunité. Le rôle important joué par les immunoglobulines A au niveau des muqueuses oropharyngées ou intestinales a été souligné à plusieurs reprises aussi bien pour les entérovirus que pour les rhinovirus. Par ailleurs la première réponse immune humorale entraîne avant la synthèse d'IgG l'apparition d'anticorps dans la fraction des immunoglobulines M lors de la primo-infection.

Au cours de l'infection apparaissent des anticorps fixant le complément. Ils sont plus tardifs que les anticorps neutralisants et ne durent que 6 mois à 1 an. Dans le cas de l'infection poliomyélitique, il a été démontré l'existence de deux types d'anticorps fixant le complément :

- des anticorps anti-C, déjà présents au moment où apparaissent les premiers signes cliniques.
- des anticorps anti-D plus tardifs.

Bien qu'aucun antigène de groupe n'ait été individualisé, certaines observations cliniques et expérimentales tendent à prouver son existence au moins à l'intérieur des sous-groupes entérovirus.

6. EPIDEMIOLOGIE

Les picornaviridae sont abondamment représentés dans tous les groupes humains ou animaux, quelle que soit la localisation géographique. La fréquence des infections inapparentes varie selon le groupe de virus en causes. Elle est maximale parmi les infections à entérovirus. Ainsi si aucune maladie clinique ne se manifeste chez l'individu, la circulation d'un entérovirus peut rester ignorée, tant dans les collectivités humaines qu'animales. Certains facteurs liés à l'environnement ou à des paramètres humains jouent un rôle prépondérant dans la circulation de ces virus.

6.1. Le climat

Dans les zones à climat tempéré, la circulation maximale se situe en été et en automne. En France, la circulation dans la population débute en mai et s'achève en décembre, avec un maximum en juillet / août /septembre [14]. Cependant, les entérovirus ne sont pas absents du milieu environnant en hiver, comme en témoignent les signalements d'épidémies hivernales, ou, des études effectuées sur les eaux usées où ces virus séjournent même en hiver.

Dans les zones à climat de type tropical ou subtropical, la circulation est constante tout au long de l'année.

Dans les zones à climat de type méditerranéen, la circulation est aussi permanente, avec cependant des poussées estivo-automnales.

Une preuve que le climat joue un rôle a été rapportée par des études américaines qui ont montré que chez les jeunes enfants vivant dans des niveaux socio-économiques comparables, les virus étaient retrouvés plus fréquemment et plus régulièrement au cours de l'année lorsque ces enfants vivaient dans des villes du sud des Etat-Unis que dans des villes plus septentrionales.

6.3. L'âge

Il a été montré depuis longtemps que ce sont les jeunes enfants qui jouent le rôle de réservoir essentiel pour ces virus qu'ils contribuent à propager. Plus le statut socio-

économique est défavorable, plus les enfants s'infectent tôt. Plus il progresse, plus recule l'âge de l'infection. Il y a là un fait tout à fait singulier qui différencie les entéroviroses des autres maladies à transmission similaire, typhoïde par exemple. On admet en effet que le risque d'expression clinique de l'infection croît avec l'âge.

6.2. Les conditions socio économiques

Plus le niveau socio-économique est bas, plus la fréquence de circulation des entérovirus est élevée. On peut comparer quelques incidences d'infections inapparentes, dans la tranche d'âge 0-5 ans, dans différents pays : U.S.A : 7 à 14 % (1979), France : 20 à 30 % (1969), Afrique du nord : 42 à 70 % (1973) Pakistan : 80 % (1987) [30].

L'élévation du niveau de vie ne fait pas régresser la fréquence des entéroviroses, mais modifie le profil épidémiologique. Dans les populations à haut niveau socio économique les enfants sont infectés plus tardivement et acquièrent une symptomatologie plus sévère.

6.4. Le sexe

Le sexe ne paraît pas jouer de rôle dans la fréquence de l'infection inapparente qui se répartie également entre filles et garçons. Cependant les garçons présentent plus souvent des atteintes cliniques que les filles. Ce fait est révélé dans de nombreuses relations d'épidémies, avec un rapport garçons/filles voisin de 2/1 [4].

6.5. Réservoir viral et mode de transmission

Les entérovirus suivent le schéma classique des maladies dites "à transmission hydrique" bien que l'eau ne constitue pas l'élément essentiel de contamination au niveau de l'individu.

L'homme constitue l'unique réservoir de ces virus et c'est le plus souvent d'individu à individu que va circuler le virus, par l'intermédiaire des mains souillées, d'objets ou d'aliments contaminés. Cela est d'autant plus aisé qu'un sujet en cours d'infection inapparente peut

excréter le virus dans ses fèces plusieurs semaines. La voie aérienne peut également jouer un rôle pour la transmission de certains sérotypes ayant une prédilection pour le tractus respiratoire (coxsackievirus A10, ECHOvirus 1, 11) ou pour la conjonctive (coxsackievirus A24).

La plupart des entérovirus se multiplient dans l'intestin, les excréta humains constituant une source inépuisable de virus qui vont polluer l'environnement des collectivités. Les eaux usées sont le reflet du portage intestinal microbien d'une communauté humaine. Si les eaux usées sont rejetées dans le milieu extérieur sans traitement ou après un traitement insuffisant (cas de nombreuses petites collectivités rurales), elles constituent un évident danger potentiel pour la population. Ceci explique qu'un certain nombre d'entéroviroses puissent survenir après contact avec des eaux récréatives : bain en étang, rivière... et tout particulièrement en été ou la venue des estivants augmente considérablement les rejets, saturant les moyens de traitement des eaux suffisant le reste de l'année.

Les enfants constituent les réservoirs principaux des entérovirus. La transmission est essentiellement orofécale directe (mains sales) ou indirecte (aliments, matériel souillé) les entérovirus résistant plusieurs jours dans le milieu extérieur [30] (figure 5).

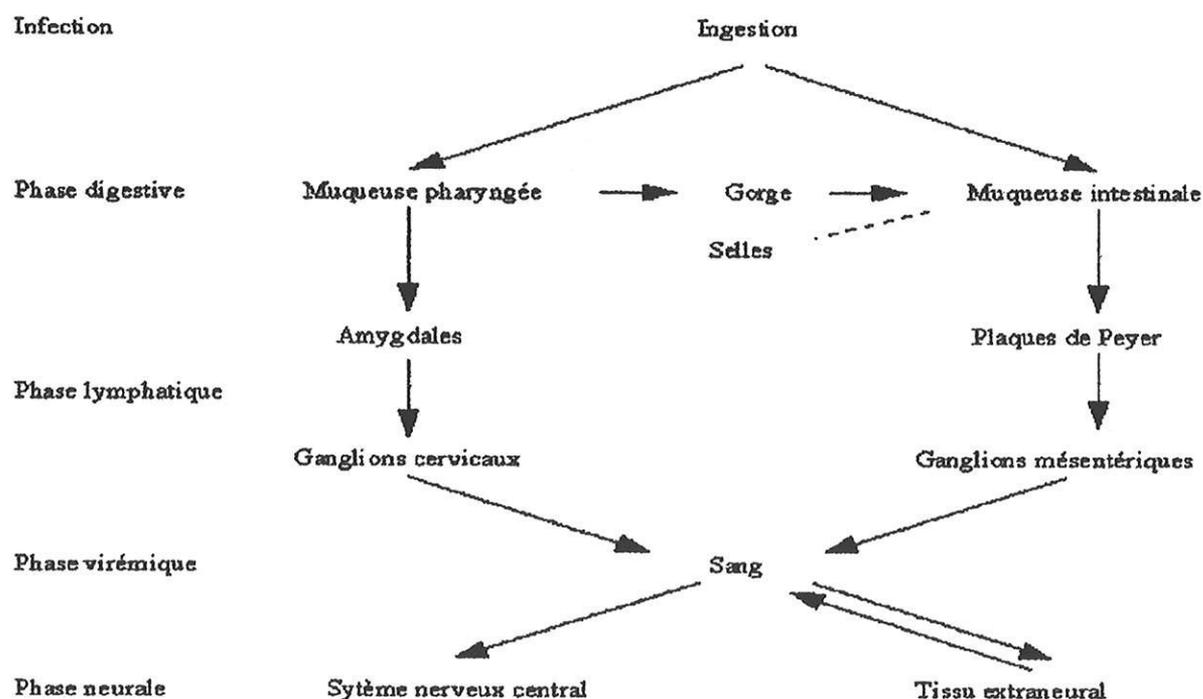


FIGURE 4 : Mode de transmission des entérovirus (d'après A. Descoster, 2000)

7. POUVOIR PATHOGENE DES PICORNAVIRIDAE

Les entérovirus possèdent un neurotropisme évident. La lutte contre les entérovirus a non seulement abouti à la mise au point de vaccins mais également à la destruction des entérovirus poliomyélitiques. Actuellement il paraît artificiel de séparer les différents sous-groupes d'entérovirus, groupes homogènes sur le plan physico-chimique. Ils ont en commun sur le plan pathogène de pouvoir être responsables de n'importe quel tableau infectieux, touchant n'importe quel organe allant de l'infection inapparente (heureusement de loin la plus fréquente) jusqu'au décès du patient. On constate assez rarement un lien étroit entre une sémiologie caractéristique et un sérotype particulier: l'un des rares exemples est sans doute l'entérovirus 70 agent responsable de la conjonctivite hémorragique bien que ce virus soit également capable d'induire des paralysies. A partir des données épidémiologiques il semblerait que certains sérotypes ou un groupe de sérotypes soient plus fréquemment associés que d'autres à une entité clinique bien définie. Mais "tout peut se voir".

Le tableau N°1 regroupe les principales données concernant les différents tableaux cliniques associés à différents sérotypes:

TABLEAU N°1 : principales données des différents tableaux cliniques associés aux sérotypes

Symptôme dominant	Polio virus	Coxsackie A	Coxsackie B	ECHOvirus	Autres
Paralysies	1,2,3	7	2,3,4,5		E-70 E-71
Encéphalites	1,2,3	2,5,6,7,9	1-6	2,3,4,6,7,9,11,14, 17,18,19,25	E-71
Méningites aseptiques	1,2,3	7,9	1-5	2,3,4,6,7,9,11,14, 16,17,18,19,25,3 0	E-71
Ataxie		4,9	3	1,7,9	
Guillain Barré		4,9	3,4	6,7	
Herpangine		7,9,10	1-5	9,16,17	
Syndrome pied-main-bouche		5,9,10,16	2,5		E-71
Eruptions exanthématisques				1-33	
Myosites/myalgies		4,6,9,10	1-5		
Cardiopathies			3,4,5		
Affections respiratoires hautes ou basses		10,21	2,3,4,5	1,11,19,20,22	
Conjonctivites		24			E-70
Diabète insulino dépendant du jeune enfant (< 5 ans)			3,4(?)		

8. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ENTEROVIROSES

Compte tenu du très grand nombre de sérotypes auxquels le malade peut être confronté et que la symptomatologie ne permet pas de préciser, peu de méthodes rapides qui, jusqu'à ce jour, ont rendu très performant le diagnostic d'autres viroses, ont pu être utilisées pour les entéroviroses..

Le diagnostic repose encore en grande partie sur les deux volets habituels du diagnostic virologique: l'isolement du virus et la recherche d'anticorps. Bien que des progrès techniques notables aient été faits dans ces analyses, celles-ci restent encore trop longues et parfois d'interprétation délicate. Ceci est fâcheux, dans la mesure où ces virus, qui sont d'une très grande fréquence, sont de plus en plus impliqués dans des pathologies aiguës sévères, ou des pathologies chroniques, et qu'il serait important d'en préciser l'incidence exacte. Il est vrai que l'absence de thérapeutique antivirale n'incite pas le clinicien à prescrire les analyses virologiques. Des techniques de détection des acides nucléiques viraux sont actuellement utilisées surtout dans le contexte de méningites aseptiques; mais il s'agit de techniques « maison ».

8.1. Isolement du virus

8.1.1. Prélèvement

Les sites de prélèvement sont essentiellement la gorge et les selles (prélèvement périphérique). En fait, compte tenu de la fréquence des infections inapparentes au cours desquelles le virus est retrouvé dans l'oropharynx ou l'intestin, il est nécessaire, toutes les fois que cela se peut, de rechercher le virus dans d'autres sites: liquide céphalorachidien, urines, liquide de vésicules, sang (bébés de moins de 6 mois, immunodéprimés chroniques), éventuellement biopsies tissulaires. Le transport de ce prélèvement pose peu de problèmes car les entérovirus sont peu fragiles. On prendra soin cependant d'éviter la prolifération bactérienne qui gêne beaucoup les essais d'isolement. Il faut noter que les charges virales sont plus élevées dans le prélèvement de gorge et de selles que dans le LCR des méningites à entérovirus, aussi en cas de méningite les trois prélèvements doivent être réalisés.

8.1.2. Isolement du virus à partir des prélèvements

L'inoculation aura lieu sur des cellules humaines ou simiennes de première explantation ou en lignée continue. Les systèmes d'isolement sont constitués dans notre laboratoire (laboratoire du Pr Denis, CHU Liomges) par des cellules diploïdes de fibroblastes humains embryonnaires (MRC5) ou des cellules hep2 issues de carcinome du larynx.

En ce qui concerne les coxsackies A, ils ne peuvent être isolés que par inoculation à des souris nouveau-nés. La lourdeur de ce dernier examen fait que seuls de rares laboratoires sont à même de mettre en œuvre cette recherche. De plus, les anticorps présents dans les sites périphériques interviennent pour réduire les chances de succès d'un isolement. Une technique faisant intervenir une dissociation des complexes antigènes-anticorps par acidification du prélèvement permet d'augmenter la sensibilité de l'isolement et de différencier notamment les rhinovirus des entérovirus.

Le temps nécessaire à l'obtention d'un effet cytopathogène est très variable selon le sérotype en cause et est donc imprévisible. Ce délai varie de 2 à 3 jours pour les poliovirus à plusieurs semaines pour d'autres avec parfois nécessité de plusieurs passages « aveugles » avant que n'apparaisse l'effet cytopathogène.

8.1.3. Identification

L'identification du sérotype se fait par la technique de neutralisation, en utilisant des sérums en pool. Après avoir obtenu une neutralisation en pool, on recherche une neutralisation avec chaque sérum monovalent pour arriver au diagnostic de sérotype.

8.2. Technique de recherche des anticorps

8.2.1. Neutralisation

Considérée comme lourde et onéreuse, c'est encore la méthode la plus utilisée. Cette neutralisation peut être réalisée avec la souche isolée, ou bien avec des souches prototypes par exemple virus poliomyélitique 1,2 et 3. Il n'est pas possible en effet de rechercher et doser les anticorps vis à vis des 70 entérovirus connus. On dose les anticorps neutralisants en mettant en contact une suspension du virus et différentes dilutions du ou des sérums à examiner ; puis on dépose sur les systèmes cellulaires ces mélanges et on détermine la solution ultime du sérum précoce et du sérum tardif (15 jours après le premier) qui neutralise l'effet cytopathogène.

8.2.2. Fixation du complément

Cette technique a perdu du terrain au cours de ces dernières années, et , bien que certains antigènes soient encore commercialisés, elle rend peu de services dans un contexte épidémiologique. La préparation des antigènes au laboratoire est longue et onéreuse.

8.2.3. Méthode ELISA

Cette méthode n'a aucunement fait ses preuves dans les entéroviroses. Sa grande sensibilité amplifie les problèmes de croisement antigénique entre les différents sérotypes. La préparation des antigènes est longue et onéreuse, car pour que leur spécificité soit acceptable ils doivent être concentrés et purifiés. Il n'existe pas de trousse ELISA commercialisée. Cette technique toutefois, a l'intérêt de pouvoir doser séparément les anticorps dans les fractions IgG ET IgM.

8.3. Interprétation des sérologies

Bien qu'il existe des sérotypes plus fréquents d'entérovirus dans certaines zones géographiques, une sérologie ne testant qu'un seul sérotype serait peu fiable. On peut certes réaliser des enquêtes explorant l'immunité vis à vis d'un seul sérotype dans un contexte épidémique connu dans certaines collectivités (les crèches, les services d'enfants par exemple).

Un titre d'anticorps isolé n'a pas de signification, à moins qu'il ne soit particulièrement élevé (supérieur à 256), ce qui peut être en faveur d'une entérovirose récente. Une absence d'anticorps n'a pas de signification si le sang a été prélevé dès l'apparition des signes cliniques. Un second sérum pourra se révéler positif. On teste usuellement et simultanément deux sérums distants de 15 jours, l'un précoce, l'autre tardif. Une confirmation peut ainsi être argumentée par la recherche des classes d'immunoglobulines responsables du titre d'anticorps.

Les Ig M spécifiques sont le plus souvent recherchées. Leur présence est en faveur d'une infection récente, même si leur spécificité de type n'est pas parfaite. Mais cette infection en cours d'évolution ne peut pas être mieux définie dans le temps, ce qui déroute le clinicien qui, lui, souhaiterait que le biologiste puisse être plus précis pour dater le début présumé de l'infection, ce qui lui permettrait d'établir un lien temporel entre l'entérovirose biologique confirmée et la symptomatologie observée. Cette incertitude est due à la persistance très longue des Ig M spécifiques chez certains sujets: plusieurs mois, voire, plusieurs années. Elle tient aussi à la possible réactivation hétérotypique des Ig M lorsque deux entéroviroses se succèdent dans une courte période de temps chez un même patient, les Ig M détectées lors du second épisode s'accompagnant parfois d'une remontée des IgM dirigées contre le virus responsable du premier épisode. Compte tenu de la fréquence des sérotypes circulant dans une seule année, cette éventualité n'est pas rare, surtout chez l'enfant.

Les travaux sur les Ig A sont trop peu nombreux pour que l'on puisse se faire une idée précise de leur valeur diagnostique. Elles apparaissent souffrir des mêmes critiques que celles décrites ci-dessus pour les Ig M.

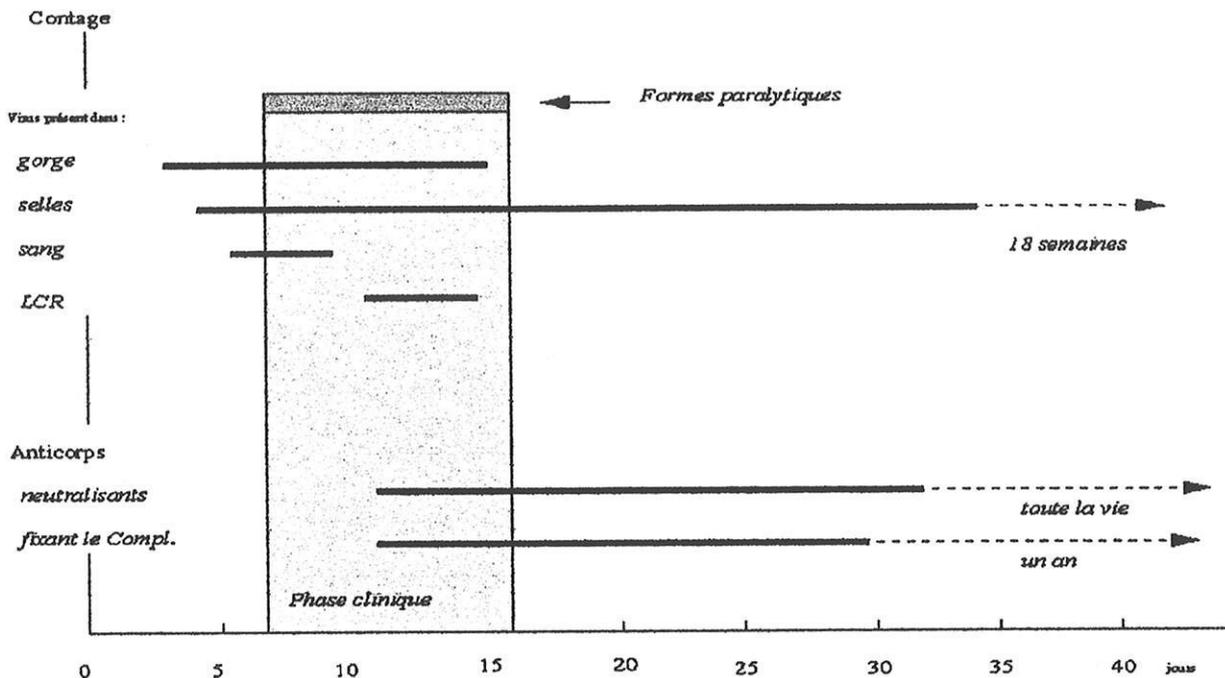


FIGURE 6 : profil sérologique après infection à entérovirus (d'après A. Descoster, 2000)

8.4. Technique de biologie moléculaire

Ces techniques très prometteuses dans le domaine de la recherche, ne sont pas encore partout entrées dans la routine et peuvent être améliorées en termes de sensibilité et de spécificité.

La quantité de virus est trop faible pour que l'on puisse espérer utiliser des techniques d'hybridation sur produit pathologique à la recherche des ARN d'entérovirus.

Il est nécessaire de recourir à une amplification génique (Polymérase Chain Reaction ou PCR), mais celle-ci doit être précédée d'une retranscription puisqu'il s'agit de virus à ARN grâce à une transcription reverse on obtient l'ADNc de l'ARN puis on amplifie cet ADNc grâce à la PCR en utilisant des amorces spécifiques et une taq polymérase. Le produit amplifié est hybridé à l'aide de sondes spécifiques. Dans notre laboratoire (laboratoire Pr Denis CHU Limoges) la trousse ENTEROVIRUS CONSENSUS® (Argene) est utilisée (figure 7).

La technique de référence des entéroviroses reste l'isolement du virus sur cultures cellulaires. Cependant elle ne permet pas d'identifier tous les sérotypes, particulièrement les Coxsackivirus A très difficilement cultivables. De plus les virus présents par exemple dans le LCR sont généralement difficiles à isoler en culture et la technique requiert plusieurs jours. La détection du génome des Entérovirus après amplification permet au contraire une identification rapide et sensible de l'ensemble des virus de ce genre.

Il est certain que si l'on s'intéresse à nouveau aux Entérovirus, on obtiendra grâce à ces outils notamment de biologie moléculaire une vue plus exhaustive de la place des entérovirus en pathologie infectieuse aigüe ou chronique (atteinte musculaire, cardiaque, diabète...)

PRINCIPE

ÉCHANTILLON

EXTRACTION de l'ARN à partir des échantillons

TRANSCRIPTION INVERSE de l'ARN cible

AMPLIFICATION spécifique de l'ADNc synthétisé

DÉTECTION type HYBRIDOWELL™ sur plaque de microtitration

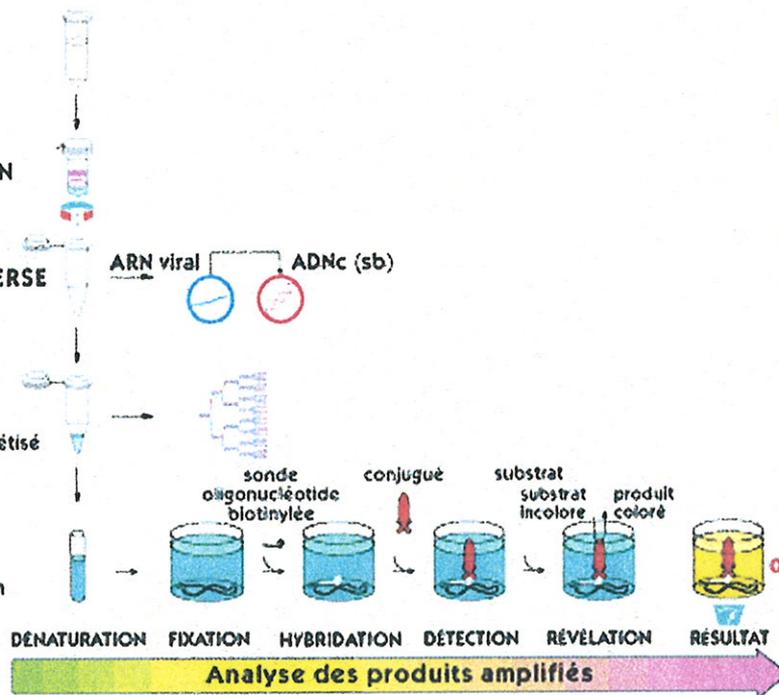


FIGURE 7 : principe de l'entérovirus consensus (d'après le laboratoire Argenne)

**PRESENTATION DES CAS
CLINIQUES**

1. PATIENT ET METHODES

Notre travail est une étude rétrospective concernant les enfants admis dans le service de Pédiatrie de Juillet 1996 à Août 2002.

Deux sources ont été utilisées :

- le PMSI
- les données informatiques du laboratoire de virologie (informatisé depuis Février 2000)

La première source nous a permis de retrouver :

- 3 cas de méningo encéphalite à entérovirus
- 1 cas de méningo encéphalite post infectieuse à entérovirus
- 1 cas de méningite chronique à entérovirus
- 1 hépatite à entérovirus.

En ce qui concerne les méningites aseptiques, elles étaient souvent codées comme méningite virale sans précision dans le PMSI. Nous avons donc eu recours aux données informatiques du laboratoire de virologie (depuis février 2000). Cela nous a permis de trouver 21 cas de méningites aseptiques à Entérovirus.

Nous allons donc décrire dans un premier temps les caractéristiques des 21 cas de méningites aseptiques. Secondairement nous décrirons les 6 cas les plus graves.

2. DESCRIPTION DES CAS

2.1. Méningites aseptiques :

Caractéristique de la population

21 enfants présentant une méningite aseptique à entérovirus ont pu être identifiés entre Février et Août 2002.

Toutes les hospitalisations ont eu lieu entre les mois de mai et novembre (3 en mai, 2 en juin, 4 en juillet, 5 en août, 3 en septembre et 4 en novembre)

L'âge moyen est de 7,4 ans (+/- 5,7), 5 enfants sont des nourrissons de moins de 3 mois.

Aucun n'a d'antécédent particulier.

Le sexe masculin est largement plus représenté puisqu'il y a 16 garçons pour 5 filles soit un sexe ratio de 3,2.

Clinique

Les symptômes évoluent très majoritairement depuis moins de 48 heures (19/21).

Tous les enfants en âge de localiser leurs symptômes se plaignent de céphalées et les nourrissons sont décrits comme grognons par leurs parents. 13/21 ont vomi au moins une fois.

Un seul a une température inférieure à 38°, tous les autres étant hyperthermiques. 8 d'entre eux sont photophobes. 14 ont une raideur de nuque à l'examen. 2 enfants seulement ont présenté une éruption cutanée fugace, et un seul a présenté un tableau de gastro entérite.

Biologie

On retrouve une hyperleucocytose supérieure à 12000/mm³ chez seulement 4 enfants et jamais de leucopénie inférieure à 5900/mm³.

11/21 ont une CRP inférieure à 5 mg/l. La valeur de 50 mg/l n'a jamais été dépassée.

Les transaminases ne sont réalisées que 10 fois et sont toujours normales.

La ponction lombaire retire un liquide avec une pléiocytose supérieure à 100 éléments / mm³ chez 14 enfants. On ne retrouve jamais d'hypoglycorachie significative (inférieure à 0,5 fois la glycémie) et seulement 7 fois une protéinorachie supérieure à 0,50 g/l avec pour les 7 une pléiocytose supérieure à 300 éléments 6 fois.

Virologie

L'analyse du LCR a permis de porter le diagnostic 17 fois par PCR, 6 fois après mise en évidence de l'entérovirus après culture cellulaire. Pour 2 enfants les deux méthodes ont été positives.

Chez seulement 4 enfants, des prélèvements de selles concomitants sont réalisés. L'entérovirus y est mis en évidence à chaque fois.

6 prélèvements de gorge sont effectués et 4 ont retrouvé l'entérovirus.

Traitement

5 enfants reçoivent une antibiothérapie dans l'attente des résultats. 4 sont des nourrissons. Les autres enfants ont tous bénéficié d'un simple traitement symptomatique à une exception près.

Evolution

L'évolution est dans tout les cas simple.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 3,9 jours +/- 2,5.

Aucun enfant n'a consulté au CHU pour d'éventuelles séquelles dues à cette méningite aseptique en dehors de quelques syndromes post ponction lombaire alors résolutifs en quelques jours.

Les principales données sont résumées dans le tableau 2 et 3.

N° Patient	age	Mois Hospit.	Durée des symptômes précédant l'hospitalisation	Température	clinique	Traitement	Durée Hospitalisation
1	7A	11	48 heures	38°5	C, V, RN	Sympt	3J
2	2A	8	1 semaines	39°	GEA, grognon	Sympt	10J
3	4J	5	> 24 heures	38°4	grognon	ATB	12J
4	1M	5	48 heures	38°	Geignard	ATB	6J
5	8A	8	> 24 heures	37°8	C, V, RN	Sympt	4J
6	6A	5	48 heures	38°3	C, V, RN, P	Sympt	4J
7	5A	8	24 heures	38°	V, C, RN	Sympt	3J
8	1,5M	7	24 heures	39°	Eruption, grognon	Sympt	3J
9	7A	9	24 heures	38°7	V, C, RN	Sympt	3J
10	16A	7	24 heures	38°8	V, C, RN	Sympt	4J
11	18A	8	48 heures	38°8	V, C, RN, P	Sympt	3J
12	7,5A	9	24 heures	38°5	V, C, RN, P	Sympt	2J
13	15A	9	24 heures	38°	C, RN, P	Sympt	2J
14	9A	8	4 jours	38°	C, V, RN, P	Sympt	2J
15	2M	11	48 heures	39°	Grognon	ATB	3J
16	1,5M	11	> 24 heures	38°5	Grognon	ATB	4J
17	6A	7	24 heures	40°	V, C, RN	Sympt	3J
18	12A	7	48 heures	40°	V, C, RN	Sympt	2J
19	11A	6	24 heures	38°	V, C, RN, P	Sympt	2J
20	10A	6	24 heures	40°	V, C, RN, P	Sympt	3J
21	16A	11	24 heures	39°	C, V, RN, P	ATB	5J

Légende : A = ans ; J = jours ; M = mois ; C = céphalées ; V = vomissements ; RN = raideur de nuque ; P = photophobie ; Sympt = traitement symptomatique ; ATB = antibiotiques

TABLEAU N° 2 : Donnée Cliniques

N° Patient	GB/mm ³	CRP mg/l	PL GB/mm ³ (% de PNN)	Protéino- rachie	LCR PCR	LCR Culture cellulaire	Selle PCR	Selle Culture cellulaire	Gorge	TGO/TGP UI/L
1	11000	<5	42 (5%)	0,23	+					Normal
2	17000	30	5	0,16	-	+		+		Normal
3	9400	<5	2100 (95%)	1,2	+	+			-	
4	10800	5	360 (50%)	0,45		+			+	
5	8600	<5	270 (66%)	0,29		+				Normal
6	6500	45	55 (63%)	0,25		+				Normal
7	10400	<5	180 (84%)	0,36	+			+	+	
8	17400	<5	422 (5%)	0,96	+	+		+		
9	5900	<5	113 (28%)	0,33	+					
10	11800	22	33 (60%)	0,47	+					Normal
11	8800	27	625 (11%)	1,05	+	-				Normal
12	8700	5	135 (4%)	0,46	+	-		+	-	Normal
13	11500	<5	15 (4%)	0,36	+	-				Normal
14	8600	<5	45 (24%)	0,37	+	-				Normal
15	6000	50	160 (68%)	0,68	+	-			+	
16	7700	<5	406 (75%)	0,78	+	-				
17	16500	16	1000 (0%)	0,46	+					
18	6800	6	84 (20%)	0,30	+	-				
19	11600	<5	1068 (74%)	0,45	+					
20	11300	<5	2100 (18%)	1	+	-				
21	14600	9	315 (60%)	0,52	+				+	Normal

TABLEAU N°3 : données des examens complémentaires

2.2. Cas n° 1

J. âgé de 15 mois est hospitalisé dans le service de Pédiatrie du 24 au 27/06/2000 pour crise convulsive partielle du membre supérieur droit.

Cet enfant, sans antécédent familial particulier, est né prématurément à 34 semaines d'aménorrhée et demie. Les suites périnatales ont été simples. Il a présenté 4 épisodes de bronchiolite et une pneumopathie droite en décembre 1999.

Il vit à la campagne et est le deuxième enfant de la famille.

Examen clinique

L'enfant est fébrile à 39°5. Les constantes hémodynamiques sont stables.

Sur le plan neurologique, Jordan est obnubilé, présentant une hypertonie généralisée, une raideur de nuque et des réflexes ostéotendineux vifs. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Examens complémentaires

La numération retrouve une hyperleucocytose à prédominance neutrophile : 17800 GB avec 13170 PNN/mm³

La CRP est à 8 mg/L

La ponction lombaire ramène un liquide clair avec 700 éléments/mm³ dont 70 % de PN et 22 % de cellules mononucléés, 70 hématies/mm³. La glycorachie est normale à 4,8 mmol/l (pour une glycémie à 4,2 mmol/l), la protéinorachie est élevée à 0,92 g/l, le chlore à 118 mmol/l. L'examen direct ainsi que la culture ne retrouve pas de germe. Par contre la recherche d'ARN des entérovirus est positive dans le LCR et la culture cellulaire non orientée permet de mettre en évidence un entérovirus.

Le prélèvement de gorge retrouvera également en culture cellulaire un entérovirus.

L'EEG montre de très importantes perturbations lentes diffuses quasi-permanentes sans foyer ni élément critique d'activité périodique.

Le scanner cérébral est normal sans foyer parenchymateux de type ischémique ou hémorragique ni d'épanchement péri cérébral ni d'œdème cérébral.

Sur le plan thérapeutique

Jordan bénéficie d'un simple traitement symptomatique de la fièvre.

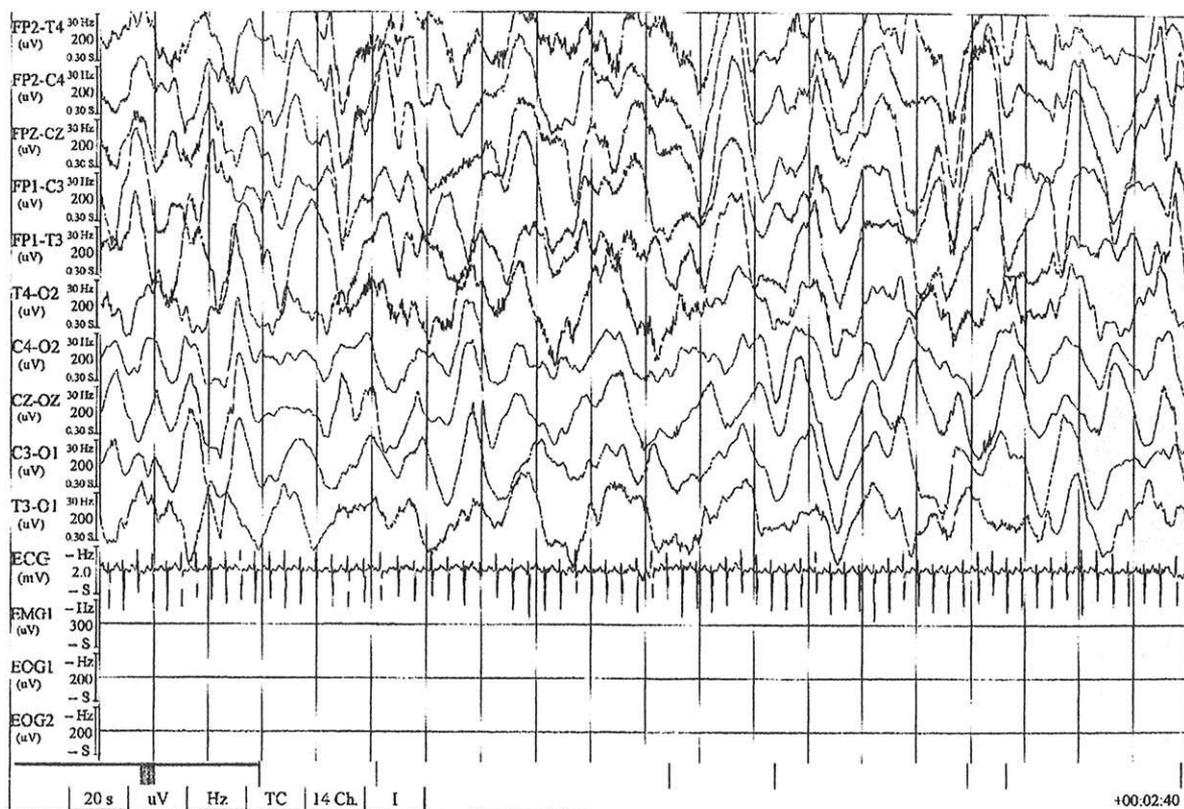
Evolution

L'évolution est rapidement favorable avec un retour rapide à l'apyrexie. Il n'a pas représenté de nouvel épisode de convulsion dans le service.

Le bilan biologique de contrôle montrait une disparition de l'hyperleucocytose et une discrète élévation de la CRP à 24 mg/l.

L'EEG de contrôle à distance de l'épisode objectivait une disparition des anomalies précédemment décrites.

Au total : *Méningo-encéphalite à entérovirus, forme frontière entre la méningite aseptique et la méningo-encéphalite.*



EEG N°1 (J.)

2.3. Cas n°2

Jon. est un jeune garçon âgé de 7 ans.

Cet enfant a pour seuls antécédents une adénoïdo-amygdalectomie et une myopie.

Il est adressé dans le service au mois de novembre 2001 pour le bilan et la prise en charge de céphalées évoluant depuis 3 semaines, parfois insomniantes mais qui ne sont pas accompagnées initialement de nausée ni de vomissement. On retrouve la notion d'une anorexie avec une perte de poids de 4 Kg et l'apparition depuis 15 jours d'une énurésie.

48 h avant son hospitalisation le tableau se majore avec apparition de vomissements conduisant l'enfant à consulter.

Examen clinique

Jon. est apyrétique lors de son arrivée, pâle et asthénique. Il présente un ralentissement idéomoteur. On ne retrouve pas de syndrome méningé. Les réflexes sont vifs et symétriques. Il n'existe pas de déficit sensitivomoteur ni de syndrome pyramidal. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Examens complémentaires

La numération formule retrouve une hyperleucocytose (18300 GB/mm^3) avec 15372 PNN/mm^3 et $1647 \text{ lymphocytes/mm}^3$.

La CRP est inférieure à 5 mg/l

La ponction lombaire retrouve un liquide clair avec $154 \text{ éléments/mm}^3$ dont 92 % de PNN et 8 % de cellules mononuclées, la glycorachie est à $3,5 \text{ mmol/l}$ (pour une glycémie à $4,4 \text{ mmol/l}$), la protéinorachie à $0,27 \text{ g/l}$, la chlorurorachie à 124 mmol/l . La recherche d'antigène soluble, l'examen direct et la culture sont négatifs.

La radio du thorax est sans particularité.

Le scanner cérébral réalisé alors retrouve un léger œdème cérébral diffus sans effet de masse.

Sur le plan thérapeutique

Une bi antibiothérapie associant CLAFORAN et VANCOMYCINE en l'attente des résultats est débutée associée à un traitement symptomatique.

Evolution

L'évolution est dans un premier temps rapidement favorable tant sur le plan clinique que biologique et scanographique. La culture du LCR étant toujours négative à 72 heures, les antibiotiques sont arrêtés après 3 jours de traitement et la sortie autorisée le lendemain.

L'enfant est alors réhospitalisé au bout de 48h pour récurrence des céphalées et des vomissements. Il tient par moment des propos confus et garde un certain degré de ralentissement idéo-moteur.

Le bilan sanguin réalisé alors montre la disparition de l'hyperleucocytose, une discrète élévation de la CRP à 11 mg/l, et l'absence d'autre anomalie.

L'EEG retrouve un tracé ralenti, diffus monomorphe.

Le scanner de contrôle montre une disparition des images précédemment décrites.

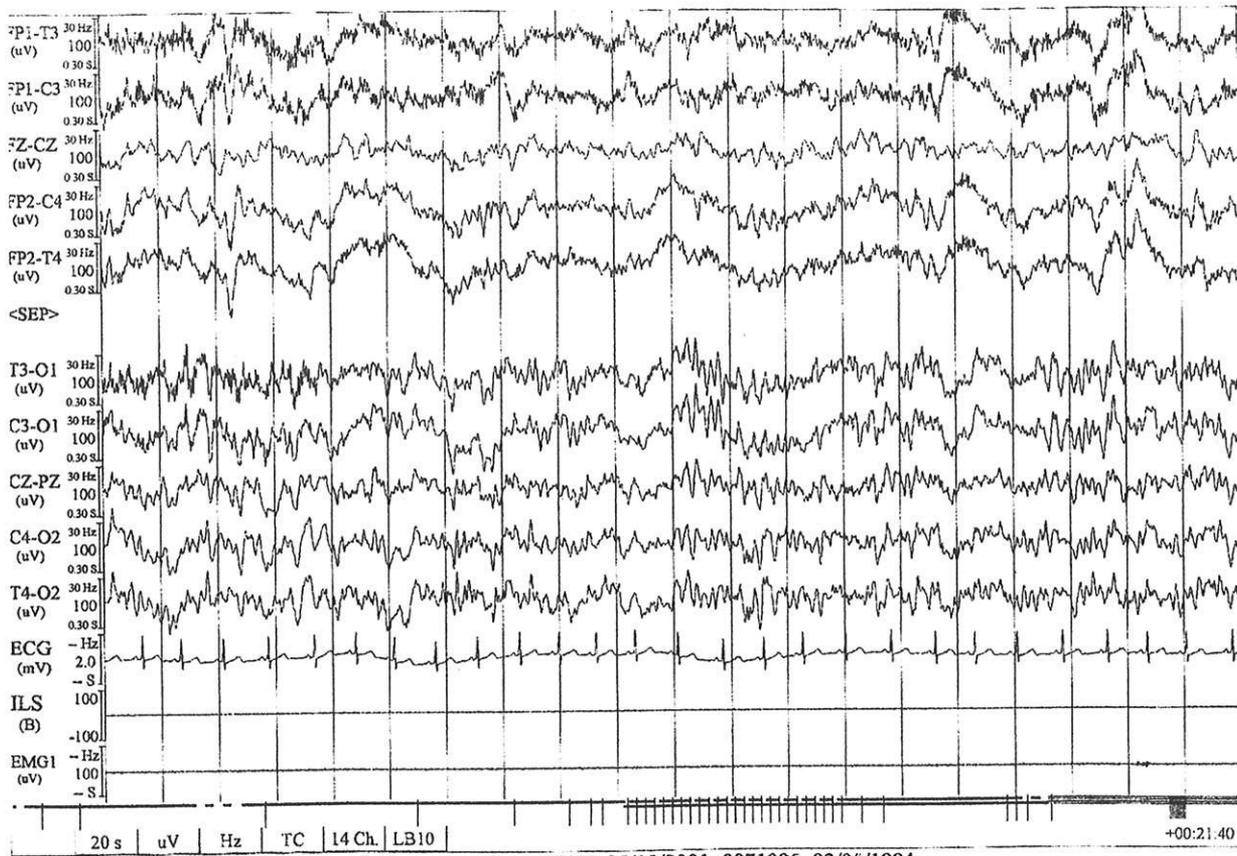
La ponction lombaire quant à elle retire un liquide toujours clair avec 78 élément/mm³, 95 % de cellules mononuclées, 5 % de neutrophiles et 8 hématies/mm³. La biochimie du LCR est normale, la culture toujours négative.

Par contre la culture cellulaire non orientée a permis de mettre en évidence dans le LCR un entérovirus également retrouvé en méthode PCR.

Le prélèvement de gorge a de même permis de retrouver un entérovirus.

L'évolution fut secondairement favorable sous traitement symptomatique.

Au total : *Méningo-encéphalite aiguë à entérovirus.*



EEG N°2 (Jon.)

2.4. Cas n°3

S. est un jeune hollandais âgé de 5 mois, en vacances dans la région (camping au bord d'un étang). Il est hospitalisé pour prise en charge d'un état de mal convulsif en Août 2002. On ne retient aucun antécédent tant familial que personnel particulier. En effet S. est né à terme après une grossesse normale. Les premiers mois de la vie se sont déroulés sans problème, avec un développement psychomoteur normal. L'enfant présente avant son hospitalisation des crises convulsives généralisées répétées (au moins 6) avec un retour à la conscience entre chaque crise.

Examen clinique

On retrouve un fébricule à 38° de température. L'examen neurologique retrouve, entre les crises, un enfant fatigué mais conscient. Le contact oculaire est fugace, il n'existe pas de sourire réponse. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques. On ne retrouve pas de signe de localisation, la fontanelle est normo-tendue. Le reste de l'examen clinique met en évidence une pharyngite vésiculeuse.

Examens complémentaires

L'hémogramme est normal et ne retrouve pas en particulier d'hyperleucocytose (7900 GB/mm³).

La ponction lombaire retire un liquide clair avec 2 éléments /mm³ et 4 hématies /mm³, la glycorachie est normale à 3,2 mmol/l (pour une glycémie à 5,3 mmol/l), la protéinorachie à 0.34 g/l, la chlorurorachie à 123 mmol/l. La recherche d'antigène soluble, l'examen direct et la culture sont négatifs.

La recherche d'entérovirus en PCR est positive dans le LCR (négative pour l'herpes virus).

La culture cellulaire non orientée du prélèvement de gorge a également mis en évidence un entérovirus, par contre le prélèvement de selle ne l'a pas retrouvée.

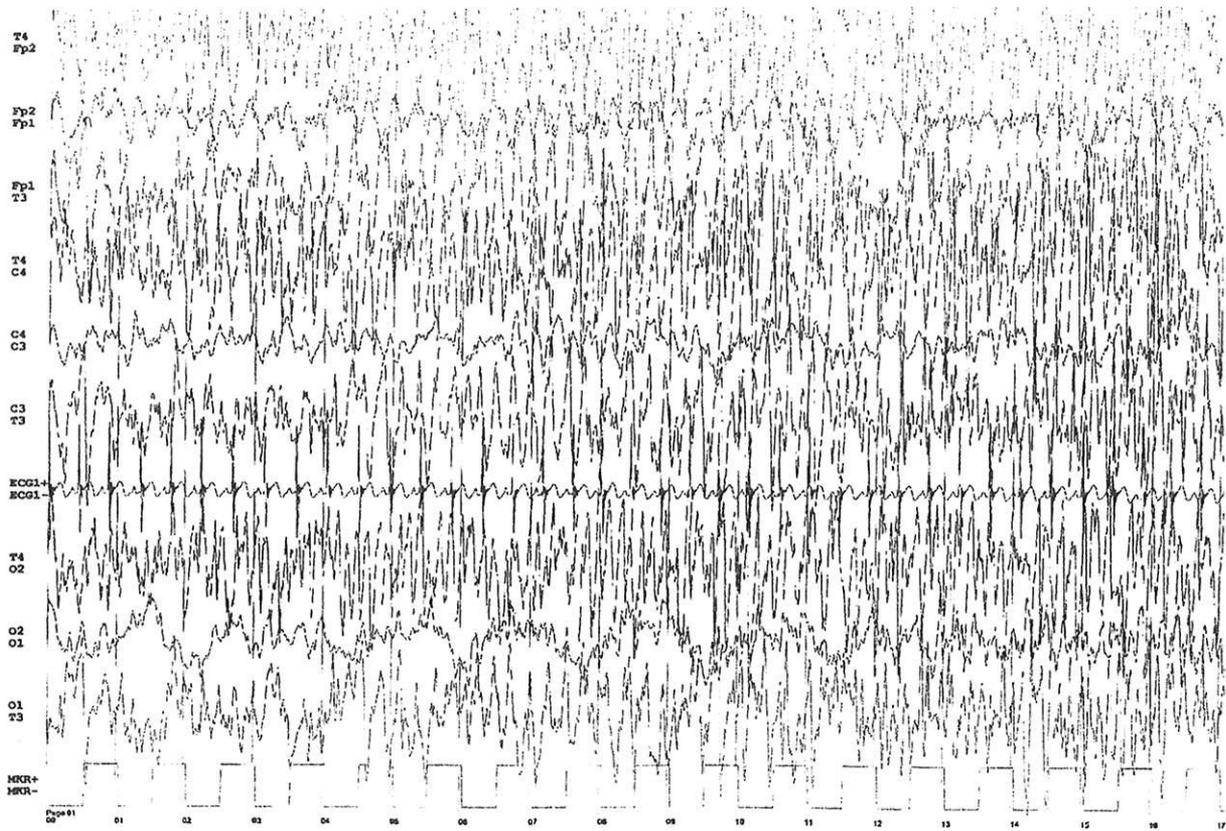
L'EEG montre un tracé de veille et de somnolence caractérisé par des rythmes trop lents témoignant d'une souffrance diffuse qui apparaît constamment plus marquée et plus polymorphe au niveau de l'hémisphère gauche.

Le scanner avec et sans injection de produit de contraste, le fond d'œil et l'IRM sont normaux.

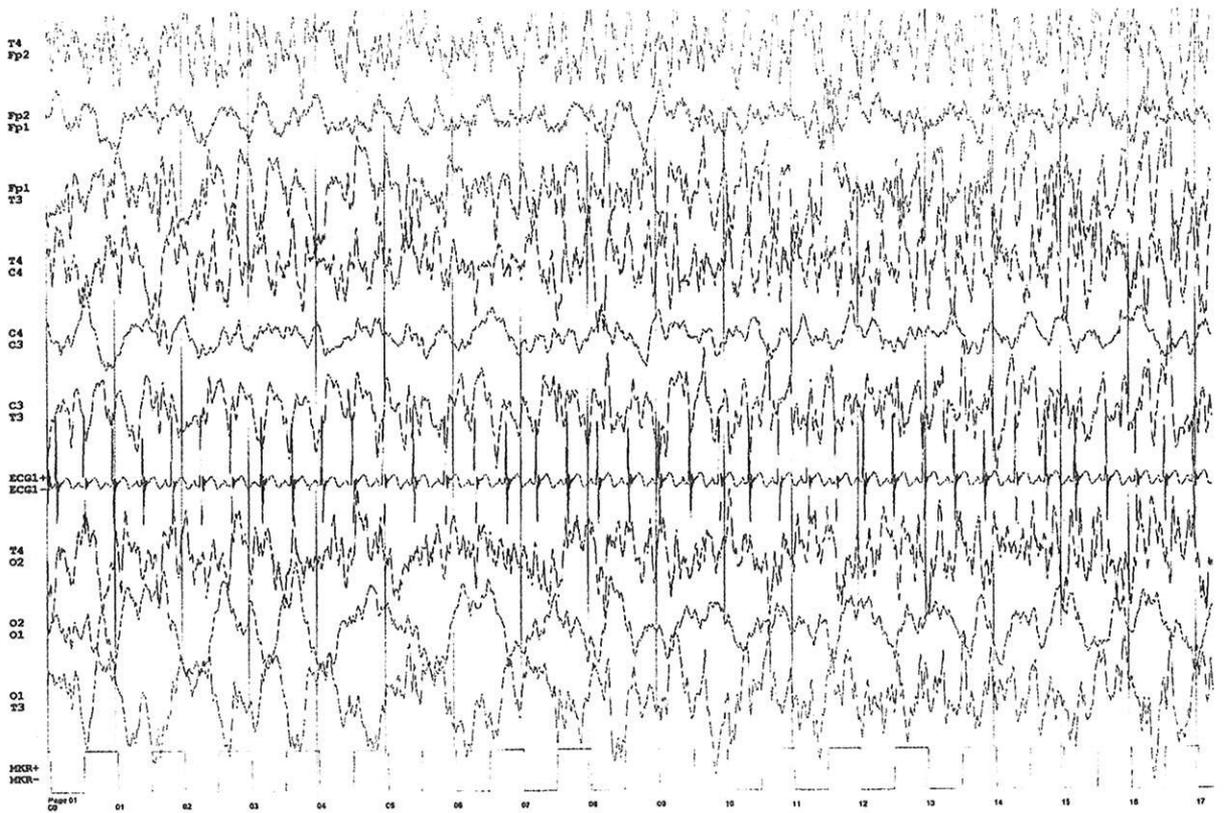
Evolution

Cet état de mal à été résolutif en un peu moins de 24h sous PRODILANTIN® intra veineux. En l'attente des résultats, un traitement par ZOVIRAX® est débuté, puis arrêté au bout de 48h. Un relais par DEPAKINE® oral est réalisé. Les suites sont simples avec une normalisation du tracé électro encéphalographique et un comportement neurologique tout a fait normal.

Au total : *Méningo encéphalite aigue à entérovirus*



EEG N°3 avant tout traitement(S.)



EEG N° 4 suite (S.)

2.5. Cas n°4

G. est un garçon âgé de 7 ans lors de son hospitalisation en juillet 1996 pour état de mal convulsif.

Ses antécédents personnels sont marqués par un SIDA d'origine materno-fœtale. Son dernier bilan montrait une progression de la maladie puisque les CD4 étaient à $128/\text{mm}^3$ et la charge virale à 330000 copies soit un rapport à 5,52.

Sa maman rapporte un épisode fébrile avec petite rhinorrhée claire une dizaine de jours auparavant. Elle relate également l'existence de myoclonies péri-bucalées évoluant depuis deux à trois jours à domicile.

Examen clinique

Lors de son arrivée l'enfant est apyrétique. Il est somnolent mais les réponses aux ordres simples sont adaptées. Il n'existe ni céphalée ni vomissement. On ne retrouve pas de syndrome pyramidal ni déficit sensitivo moteur, les paires crâniennes sont intactes. Il persiste des clonies péri buccales gauches. Le reste de l'examen clinique est sans particularité en dehors des adénopathies cervico-inguinales habituelles.

Examens complémentaires

Le bilan biologique effectué est sans particularité.

L'EEG montre une souffrance diffuse avec un énorme foyer lent en fronto-temporal gauche.

Le scanner cérébral avec injection de produit de contraste réalisé alors, surtout dans la crainte d'une toxoplasmose cérébrale s'est avéré normal.

L'IRM met en évidence un hyper signal pariétal interne droit .

La ponction lombaire ramène un liquide clair avec 8 éléments $/\text{mm}^3$ dont 80% lymphocytes, 1 hématies $/\text{mm}^3$. La glycorachie est à 2,5 mmol/l (pour une glycémie à 3,4 mmol/l), la protéinorachie à 0,18 g/l, l'albumine à 69 mg/l, les IgG à 44,5 mg/l, le chlore à 126 mmol/l. L'électrophorèse des protéines du LCR est en faveur d'un profil inflammatoire. L'examen direct ainsi que la culture ne retrouvent pas de germe.

La PCR retrouvera un Entérovirus dans le LCR. La recherche d'autres virus (herpes, CMV) est négative.

Sur le plan thérapeutique

Un traitement anti-épileptique par DEPAKINE et RIVOTRIL per os est réalisé.

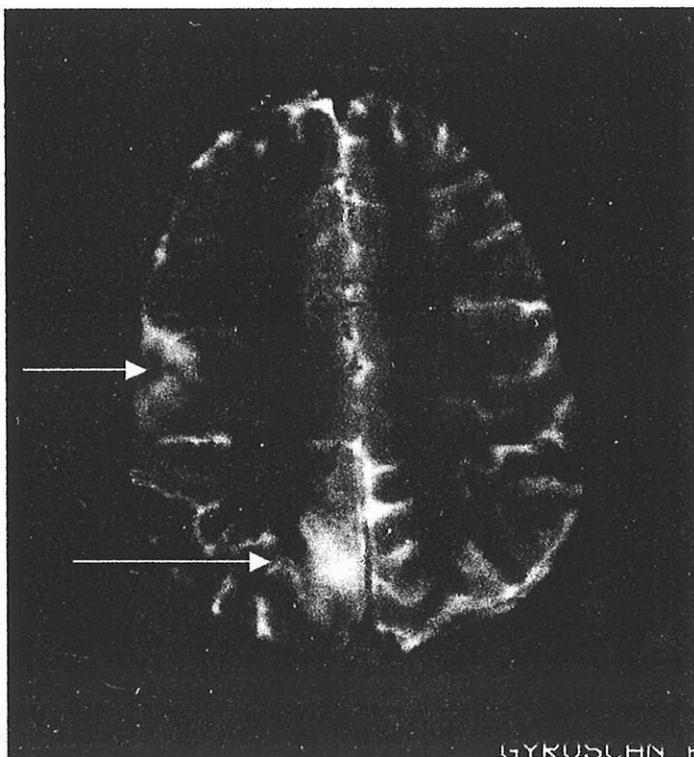
Initialement dans l'attente des résultats, un traitement par ZOVIRAX est débuté dans l'hypothèse d'une méningo-encéphalite herpétique. Un traitement à visée anti-toxoplasmose par MALOCID et ADIAZINE est également entrepris.

Le traitement par RETROVIR et VIDEX est bien sûr poursuivi

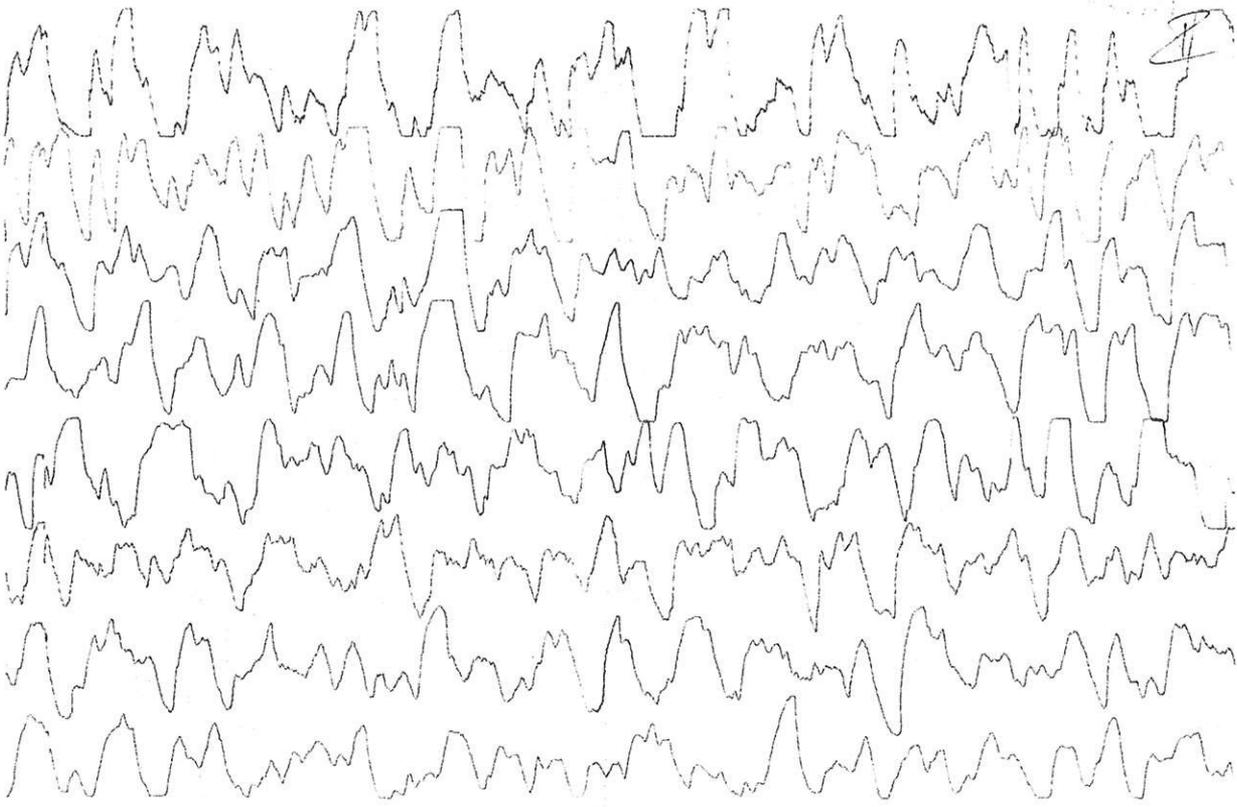
Evolution

L'évolution a été marquée par une aggravation de l'état neurologique avec convulsions quasi-permanentes à type de myoclonies péri-buciales, mâchonnement, clonies du membre supérieur gauche et surtout altération progressive de la conscience. Malgré un renforcement du traitement anti-épileptique, l'évolution est fatale 17 jours après son arrivée dans le service.

Au total : *Méningo-encéphalite post infectieuse à entérovirus.*



IRM N°1 (G.)



EEG N° 5 avant traitement(G.)

2.6. Cas n°5

F., 9 ans est hospitalisé en octobre 1996 pour des céphalées, vomissements et une hyperthermie évoluant depuis quelques jours.

Dans ses antécédents on retient une agammaglobulinémie de BRUTON diagnostiquée à l'âge de 3 ans et demi devant des infections broncho-pulmonaires et ORL à répétition. Il bénéficie donc d'une supplémentation en immunoglobulines toutes les 3 semaines qui permet une nette diminution des épisodes infectieux.

Examen clinique

Lors de son entrée F. est fébrile à 38°3, asthénique. Il présente des céphalées intermittentes. L'examen clinique objective une raideur de nuque. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Examens complémentaires

La numération formule retrouve une hyperleucocytose (18200 GB/mm³) avec 14560 PNN/mm³ et 1450 lymphocytes/mm³.

La CRP est à 12 mg/l et la VS à 30.

La ponction lombaire ramène un liquide clair avec 700 éléments/mm³ dont 60% de PNN et 40% de cellules mononuclées, la biochimie du LCR est normale. La recherche d'antigène soluble, l'examen direct et la culture se révèlent être négatifs.

Un scanner sans injection de produit de contraste est normal.

Sur le plan thérapeutique

Une bi antibiothérapie parentérale est donc débutée associant du CLAFORAN et de la VANCOMYCINE, ainsi qu'une nouvelle perfusion d'immunoglobulines.

Evolution

L'évolution immédiate est marquée par un retour à l'apyrexie en 48 heures avec amélioration de la symptomatologie fonctionnelle. Une ponction lombaire de contrôle est réalisée et retrouve une diminution de la pléiocytose avec 141 cellules dont 71% de cellules mononuclées et 29% de cellules polynuclées. Les cultures de ces deux ponctions étant négatives il est conclu qu'il s'agissait d'une méningite virale et le traitement antibiotique est interrompu et la sortie au domicile est autorisée.

Une dizaine de jours après, F. est de nouveau hospitalisé devant la persistance du même tableau clinique.

Un nouveau bilan est réalisé qui retrouve alors :

-une persistance de l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (13000 GB avec 73% de PNN), une CRP à 21 mg/l, un bilan électrolytique standard et un bilan hépatocellulaire normaux.

-la troisième ponction lombaire retire un liquide clair avec 700 éléments/mm³ (54% de neutrophiles, 44% de lymphocytes, 2% de cellules indifférenciées). La biochimie est toujours normale. L'examen direct et la culture sont négatifs ainsi que la recherche de cryptocoque.

La recherche par PCR d'un herpes simplex ainsi que la culture virale sont négatives.

-L'interféron α sérique et dans le LCR sont inférieurs à 2 UI.

-Les sérologies sanguines HIV, parvovirus, lyme sont également négatives.

Un traitement par CLAMOXYL est alors entrepris associé à la poursuite des perfusions quotidiennes d'immunoglobulines.

La symptomatologie persiste avec céphalées quotidiennes et un discret train fébrile.

Une nouvelle ponction lombaire est réalisée (soit 4 semaines après sa première hospitalisation) avec recherche d'entérovirus en méthode PCR qui s'avère être positive.

Un traitement de 6 jours de PLECONARIL (VP63.843) est alors réalisé avec des injections quotidiennes, puis bi hebdomadaires, d'immunoglobulines.

L'évolution est alors lentement favorable avec diminution des céphalées et de la cellularité du LCR. En effet la symptomatologie s'amende environ 3 mois après le début de l'épisode, et 4 mois plus tard on retrouve toujours 10 éléments / mm³ dans le LCR et une protéinorachie à 0,3 g/l.

Au total : *Méningite chronique à entérovirus chez un enfant atteint d'agammaglobulinémie de BRUTON.*

2.7. Cas n° 6

Y. est un adolescent de 13 ans adressé dans le service pour symptomatologie digestive associée à une hyperthermie à 40°. Ce jeune garçon a pour antécédents des épisodes infectieux ORL récidivants ayant conduit à une adénoïdectomie dans la petite enfance, associée à plusieurs épisodes de gastro-entérite aigue.

Depuis 3 jours il présente donc des vomissements et une fièvre à 40° accompagnée de frissons. Cette épisode fait suite à une réunion familiale à la campagne.

Examen clinique

L'examen clinique retrouve une altération de l'état général. Le ventre est douloureux dans son ensemble mais reste souple et dépressible sans hépato splénomégalie. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Examens complémentaires

L'hémogramme retrouve 3700 GB/mm³ avec 78 % de PNN et 14 % de lymphocytes. Le reste de l'hémogramme étant normal.

Le bilan hépatique retrouve :

- un taux de bilirubine totale à 20 et directe à 10 µmol/l
- des TGO à 259 et des TGP à 141 UI/L
- phosphatases alcalines à 313 UI/L
- gamma GT à 100 UI/L

Soit une cytolysse et une cholestase modérée anictérique.

La CRP est à 48 mg/L

L'hémostase est normale.

Les radiographies pulmonaire et de l'abdomen sans préparation sont normales.

Les sérologies :

- hépatite A et C, parvovirus, Lyme négatives,
- hépatite B présence d'anticorps post vaccinaux,
- CMV, Herpes : immunité ancienne
- entérovirus : présence d'IgM

La recherche d'ARN des entérovirus était négative dans le prélèvement de gorge ainsi que dans les selles. Par contre pour ces deux prélèvements, la culture cellulaire a permis de mettre en évidence un entérovirus.

Evolution

Un simple traitement symptomatique est donc entrepris.

L'évolution initialement favorable est marquée par l'apparition, 36 heures après son admission, d' une éruption maculo-papuleuse sur les membres ayant duré 24 heures. La sortie fut possible au 4^{ème} jour. La normalisation totale du bilan hépatique fut progressive sur 3 mois.

Au total : *hépatite à entérovirus.*

DISCUSSION

1. ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX

1.1. Méningite aseptique

1.1.1. Epidémiologies

Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, les poliovirus étaient la première cause des méningites aseptiques. En 1948, Dalldorf et Sickles isolent pour la première fois un entérovirus non polio comme facteur causal de méningite aseptique. De 1949 à 1965, la connaissance progresse avec l'identification de 60 sérotypes différents [51]. Ainsi de 1955 à 1959, 407 méningites à entérovirus non polio sont publiées [49]. En 1974, plusieurs infections chez le nouveau-né sont publiées.

Le « center for diseases control » aux USA, dénombre en 1997 plus de 10 000 méningites aseptiques par an et l'entérovirus est en cause dans 80 à 92 % des cas[77-12]. Ce taux serait largement sous estimé et pourrait atteindre plus de 75 000 cas par an aux USA[82].

Le terrain de prédilection est le petit enfant. Ainsi les méningites aseptiques à entérovirus sont plus fréquentes que les méningites bactériennes chez le nourrisson de 15 jours à 3 mois [90-92] et les entérovirus sont responsables de 80 % de ces méningites aseptiques. Sur nos 21 cas, 5 sont des nourrissons de moins de 3 mois, soit 23,8 %.

Dans la littérature on retrouve une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,4 pour les garçons [67-88]. Dans notre étude la prédominance masculine retrouvée est la même (sex ratio à 3,2).

Les méningites aseptiques évoluent par épidémies et les sérotypes en cause varient annuellement mais la plupart des cas est due à un nombre restreint de sérotypes [11]. Ainsi pour le " center for diseases control " les sérotypes les plus fréquemment observés de 1970 à 79 sont les echovirus aux USA [62]. Les coxsackies B 2,4,5 et les echovirus 4,6,11 sont le plus fréquemment retrouvés par Berlin et al. entre juillet 1986 et décembre 1990 à l'hôpital de Baltimore. Enfin des épidémies de méningites aseptiques ont eu lieu avec différents sérotypes comme en Roumanie en 1999 où les echovirus 4,7 et 30 étaient les agents isolés, ou en France, pendant l'été 1999-2000, avec 3 principaux sérotypes :

echovirus 6 et 30 et coxsachies B4 [14] . Une statistique réalisée en France rapporte que de 1974 à 1985, un peu plus de 12 000 souches d'entérovirus non polyomyelitiques ont été isolées dans les laboratoires de virologie Français: 37 % de ces virus l'ont été à partir des LCR; les entérovirus 4, 6, 9, 30, 33 sont prédominants [30].

Ces épidémies surviennent principalement du début de l'été à la fin de l'automne, avec la possibilité à partir de mars à mai de prédire pour une région donnée les sérotypes qui vont être responsables des infections à venir au cours de la période estivale [88].

Sur les 21 cas que nous avons répertoriés, tous ont eu lieu entre le mois de mai et novembre avec une prédominance en août, septembre et novembre. La plupart des diagnostics sont posés par méthode PCR ne nous permettant pas une étude des différents sérotypes en cause.

1.1.2. Clinique

La fréquence grandissante des Entérovirus dans la méningite aseptique est peut-être liée aux progrès des méthodes de diagnostic virologique.

La méningite aseptique est définie par un syndrome clinique de méningite sans identification de bactérie dans le LCR. Elle implique une bénignité avec absence d'atteinte du parenchyme cérébral qui définirait alors l'encéphalite.

L'incubation est de 3 à 5 jours, puis la phase aigue comprend de la fièvre, des nausées, des céphalées similaires à celles observées au cours des méningites aseptiques d'autre étiologie. Le tableau clinique varie fortement en fonction de l'âge. La plus commune des présentations est chez le jeune enfant, de la fièvre et une irritabilité ; fièvre et céphalées chez l'enfant plus âgé. Dans notre série nous retrouvons la même symptomatologie puisque tous les enfants sauf 1 ont présenté une fièvre supérieure à 38° et tous ont des céphalées ou sont décrits comme « grognons ». La raideur de nuque serait retrouvée dans 70 % des cas (66 % chez nous). Photophobie, nausées et vomissements sont fréquents. Les céphalées peuvent être très violentes et rebelles[81].

Les douleurs musculaires, diarrhées, manifestations respiratoires, conjonctivites et surtout rash cutané maculopapuleux de durée variable, sans topographie particulière et apparaissant après quelques jours, peuvent également accompagner le tableau. Nous n'avons que rarement retrouvé ces signes accompagnateurs (2/21).

La durée totale des symptômes est de moins de 1 semaine en moyenne (4) ce qui est corrélé avec la durée d'hospitalisation de nos enfants.

La moitié des sujets présente des signes mineurs mais dans 10 % des cas la méningite aseptique peut être sévère [50].

1.1.3. Examens complémentaires

1.1.3.1. Biologie

La numération formule est peu spécifique dans le cas des méningites à entérovirus. On note cependant qu'une neutropénie est fréquente chez le nouveau-né [36] ce que nous n'avons pas retrouvé.

La CRP ne permet pas bien de faire le diagnostic différentiel entre une cause virale et une cause bactérienne dans le cadre des méningites. Cependant elle reste toujours peu élevée (< 50 mg/l) chez nos 21 petits patients.

Le profil typique du LCR des méningites virales à entérovirus met en évidence une pléiocytose avec 100 à 300 éléments/mm³ avec une prédominance de cellules mononuclées, une protéinorachie normale ou modérément élevée, une glycorachie normale. Cependant le taux de leucocytes peut être bien supérieur à 1000/mm³ et avoir une prédominance de polynucléaires neutrophiles [83-45]. Elle peut également être normale dans 9 à 24 % des cas, ceci du fait de la précocité de la ponction et du délai nécessaire à la réaction méningée [18-99].

La protéinorachie est supérieure à 0,50 g/l dans 1/3 des cas surtout si la pléiocytose est élevée [73]. C'est le cas chez 33 % de nos enfants (7/21), 6 d'entre eux ont une pleiocytose supérieure à 300 éléments / mm³. Seulement 3 ont plus de 300 éléments et ne présentent pas d'hyperprotéinorachie.

En période épidémique, la recherche virale malgré une cytochimie normale et la répétition des ponctions doit donc être discutée.

1.1.3.2. Virologie

Sur le plan des critères diagnostiques, les méningites aseptiques à Entérovirus nécessitent à côté des critères cliniques soit une séroconversion pour un entérovirus donné, soit la positivité de la culture ou de la PCR dans le LCR.

Soulignons ici l'importance des méthodes rapides d'identification virale, cette méningite aseptique pouvant mimer une méningite bactérienne imposant alors une hospitalisation et un traitement par antibiotiques. Des études ont d'ailleurs prouvé que la détection rapide par PCR permettrait d'optimiser la prise en charge de ces enfants, réduisant la durée d'hospitalisation, l'utilisation des antibiotiques, la prescription d'examens complémentaires mais également le coût de ces infections [67]. Nous ne reportons que 4 cas où seule la culture cellulaire dans le LCR a permis de mettre en évidence l'entérovirus. On constate alors une nette augmentation du temps d'hospitalisation (10, 6, 4, 4 jours). La PCR a permis un arrêt précoce de l'antibiothérapie chez les enfants pour qui elle a été débutée confirmant l'origine virale de la méningite.

On pourra également s'aider des prélèvements périphériques. Nous avons réalisé 6 prélèvements de gorge dont 4 sont positifs et seulement 4 prélèvements de selles, tous positifs.

1.1.3.3. Les autres examens complémentaires (EEG, ETF, TDM...) sont par définition normaux dans les méningites aseptiques [86].

1.1.4. Evolution

L'évolution peut être sévère pouvant aller jusqu'au décès mais il est alors le fait d'une atteinte viscérale associée en particulier une myocardite. Nous sortons donc là du cadre des méningites aseptiques.

Lorsque la guérison survient, elle est généralement sans séquelle psychomotrice comme le montre le suivi sur plusieurs années d'enfants ayant présenté des méningites à entérovirus entre zéro et trois mois de vie [101].

Pour Rorabaugh et al environ 9 % des enfants de moins de 2 ans présentent des complications. Le pronostic à long terme sur le développement cognitif serait le même pour ces enfants que pour ceux n'ayant pas présenté de complications. Il n'a pas pu être mis en évidence de facteur prédictif de ces complications notamment en ce qui concerne l'analyse du LCR. Ces complications surviendraient plus fréquemment chez les enfants de plus de 12 mois [75].

Pourtant d'autres auteurs ont décrit chez l'enfant de moins de 1 an une réceptivité du langage et un vocabulaire diminués ceci malgré un examen neurologique au sortir de l'hôpital et à l'âge de un an normal, un quotient intellectuel normal, un périmètre crânien normal, l'audition, l'intégration visuelle et motrice conservées [10].

Un suivi régulier et spécifique de ces enfants doit donc être entrepris. Nous ne l'avons pas réalisé. Cependant les enfants qui ont été revus pour d'autres raisons ne présentent apparemment aucune séquelle imputable à cet épisode.

1.2. Encéphalite

Dans ce chapitre nous différencierons les encéphalites aiguës des encéphalites post infectieuses au mécanisme physiopathologique bien différent.

1.2.1. Epidémiologie

Les encéphalites sont des complications rares mais documentées de l'infection à entérovirus avec ou sans signe de méningite [60]. Elles représentent 7 à 22 % des étiologies des méningo-encéphalites virales aiguës.

Ainsi pour certains auteurs, la première cause des encéphalites aiguës serait ourlienne, puis par ordre décroissant, la varicelle, l'herpes, la rougeole, la rubéole et les entérovirus. Ils arrivent en 5^e position avec 15 % des encéphalites virales pour une incidence annuelle des encéphalites toutes étiologies confondues chez les enfants de moins de 16 ans de 3,3 à 8,8/100 000 [60-73].

Les encéphalites post infectieuses à entérovirus seraient responsable de 15 à 20 % des encéphalites chaque année aux USA [87]. En France, chez l'enfant, l'encéphalite post-infectieuse serait 5 à 10 fois plus importante que les encéphalites aiguës avec répllication virale qui sont plus le fait de l'HSV [91-90].

On retrouve également une prédominance chez les garçons avec un sex ratio de 2,4/1. Nos 4 cas d'encéphalite sont des garçons. Le jeune enfant et l'adolescent seraient plus touchés que les autres tranches d'âge [90]. De même on retrouve également une prédominance en été et jusqu'au début de l'automne [98]. 3 de nos cas ont présenté leurs symptômes en été, et un en automne.

Les sérotypes en cause sont multiples. Notons toutefois certaines épidémies dues à des sérotypes à neurotropisme plus marqué comme l'entérovirus 71. En effet ce virus reconnu pour la première fois aux états unis en 1969 a été responsable de multiples épidémies sévères (Australie en 1972, Bulgarie en 1975, Hongrie en 1978, Honk Kong en 1985, Malaisie en 1997, Taiwan en 1997) [52].

1.2.2. Encéphalite aiguë

1.2.2.1. Physiopathologie

Dans le cadre des encéphalites primitives, le virus pénètre dans le système nerveux central par voie hématogène.

La porte d'entrée du virus est digestive ou respiratoire où il se multiplie, puis par un système de transport actif gagne les ganglions lymphatiques (plaque de Peyer et lymphatiques du mésentère si la porte d'entrée est digestive) puis par le canal thoracique où il rejoint la circulation sanguine. La virémie dépend de l'effet de l'inoculum et de la clairance par le système réticulo endothélial. Le virus atteint les sites à distance en 7 à 10 jours. Les méninges et les cellules du système nerveux central sont atteintes après passage de la barrière hémato-méningée [85-100].

Le virus entraîne une inflammation de l'endothélium des capillaires corticaux, avec une infiltration lymphocytaire périvasculaire initialement au niveau de la substance grise puis secondairement au niveau des astrocytes et de la microglie [26-98]. Cette infiltration résulte à la fois du transfert passif du virus à travers l'endothélium à la jonction pinocytaire des plexus choroïdes, et de la réplication virale dans les cellules endothéliales des capillaires de la barrière hémato méningée [40]. Il n'y a pas de syndrome de démyélinisation [44].

L'encéphalite primitive implique donc un virus neurotrope avec lyse aiguë infectieuse du neurone entraînant une inflammation parenchymateuse et périvasculaire composée de

lymphocytes, de polynucléaires, de cellules plasmatiques et de cellules de la microglie associées à une vascularite, une nécrose de la paroi vasculaire, des nodules gliaux de substance grise correspondant à une atteinte virale directe et des exsudats fibrineux [29]

L'antigène viral est intra cytoplasmique puis intra macrophagique au sein des nodules microgliaux pour y être phagocyté [41].

Sur le plan immunologique il existe une synthèse précoce (inférieure à trois jours) intra thécale d'anticorps de type IgG et une sécrétion d'anticorps circulants de type IgM puis IgA sécrétoires puis de types IgG persistants plusieurs mois à plusieurs années. Cette réaction immunitaire est indispensable à la défense de l'hôte comme en témoigne la fréquence importante des formes graves et chroniques chez les patients agammaglobulinémiques.

La réponse de l'immunité cellulaire s'exprime par la présence de lymphocytes T dans le cerveau au niveau de l'inflammation péri vasculaire et dans le LCR avec un ratio T4/T8 de 5/1. Ces lymphocytes T associés aux macrophages ont un rôle sur la clairance de l'élimination du virus.

1.2.2.2. Clinique

Une symptomatologie ORL précède la phase aiguë de 10 jours dans 1/3 des cas. Nous ne l'avons pas retrouvée chez nos trois enfants. Peut être est-elle passée inaperçue par la famille.

La fièvre est habituelle mais pas constante et dure 1 semaine de type bi phasique dans 1/4 des cas. Les céphalées sont constantes, les vomissements présents chez 33 % des patients en moyenne [44]. Tous ces symptômes dépendent du type de virus en cause. C'est ce que démontre Luan-Yin Chang en comparant lors de l'épidémie à Taiwan en 1998 à enterovirus 71 et à coxsakievirus A16. La fièvre serait plus forte et les vomissements plus fréquents, de façon significative, pour le groupe des entérovirus 71[15]. Peuvent également s'y associer différentes manifestations à type d'éruption cutanée (syndrome pied main bouche), diarrhée, rhinorée...

Sur le plan neurologique sont observés des troubles de la conscience, des perturbations mentales, des troubles du tonus, des dyskinésies, des paralysies, des convulsions. Il s'agit généralement d'une atteinte diffuse et généralisée. En effet les atteintes focales du système

nerveux central sont rares dans les infections à Entérovirus et posent alors le problème du diagnostique différentiel avec d'autres encéphalites notamment herpétiques [53-60].

Une paralysie de type bulbaire ou bulbo spinale est associée à l'encéphalite dans 1/3 des cas. Ce type d'encéphalite est particulier par sa localisation anatomique. Les principaux signes cliniques ici sont une atteinte des paires crâniennes associée à une atteinte des noyaux rombocéphaliques entraînant des troubles des rythmes cardiaque et respiratoire avec une atteinte des voies cérébelleuse et pyramidale. Ce type d'encéphalite peut également être observé avec une encéphalite "hémisphérique" [91]. L'entérovirus E71 a été particulièrement accusé de ce type d'atteinte [96-45-38].

J. et S. ont présenté des crises convulsives, partielle pour le premier, généralisée pour le second. Les trois présentent des troubles de la vigilance.

1.2.3. Encéphalite post infectieuse

1.2.3.1. Physiopathologie

L'encéphalite post-infectieuse est une maladie dysimmune dont le modèle est l'encéphalite aiguë disséminée [41-87]. Elle comporte des similarités avec la démyélinisation observée après l'injection de vaccin anti-rabique préparé avec du tissu nerveux et celle observée au cours de l'encéphalite allergique expérimentale au cours de laquelle il existe une réponse immune à la protéine basique de la myéline [8]. Dans ces trois maladies il existe un intervalle libre entre l'infection ou l'inoculation de l'antigène et le début de l'atteinte neurologique aiguë monophasique caractérisé par une réponse inflammatoire avec infiltration de cellules mononuclées périvénulaires prédominant au niveau de la substance blanche et une atteinte démyélinisante. Le phénomène d'induction par le virus de cette réaction reste inconnu. Probablement s'agit'il d'un virus lymphotrope infectant les lymphocytes entraînant alors une dysrégulation immunitaire et une atteinte des cellules nerveuses par le virus.

Le virus n'est pas retrouvé dans le système nerveux central et il n'est pas retrouvé de synthèse intra-thécale d'anticorps à aucun moment dans le LCR. Cependant l'antigène viral peut être retrouvé au niveau du tissu cérébral mais les cultures virales sont toujours négatives [87]. Les patients atteints ne correspondent à aucun groupe antigénique particulier et il n'y a pas de groupe HLA prédominant.

En microscopie électronique il existe trois étapes:

- margination des cellules mononuclées sans lésion parenchymateuse.
- à J 10 pénétration à travers la membrane basale des petits vaisseaux d'infiltrat intra-parenchymateux de petites cellules mononuclées siégeant dans la substance grise et la substance blanche.
- enfin des lésions de démyélinisation autour des infiltrats cellulaires qui épluchent les lamelles de myéline au niveau du nœud de Ranvier ou par les espaces inter-lamellaires.

Sur le plan macroscopique il existe un œdème, des hémorragies pétéchiales et une congestion vasculaire [29-35]. Les lésions de démyélinisation péri vasculaire sont nettes, sans atteinte axonale et se traduisent par une pâleur [69].

Ces lésions sont toujours extensives et siègent au niveau de la substance blanche et de la substance grise supra tentorielle, parfois n'atteignant que la substance blanche, puis gagnent le tronc cérébral et la moelle épinière.

L'encéphalite post infectieuse a donc une présentation anatomo-pathologique hétérogène, dont l'étiologie n'est pas spécifique pouvant être secondaire à un virus ou à un vaccin, et l'aspect évoque une réaction d'hyper sensibilité dont l'intensité des signes varie avec la réponse anticorps de l'hôte : modérée si les lésions se limitent à une infiltration périvasculaire associée à une démyélinisation ; sévère si se surajoute une vascularite, une destruction du parenchyme traduisant alors une sécrétion d'anticorps hétérogènes dirigés contre plusieurs constituants du système nerveux central.

1.2.3.2. Clinique

Les prodromes sont la fièvre, la fatigue, les céphalées, le mal de gorge, la toux, la congestion nasale, le rush et les vomissements [35-42]. L'intervalle libre est toujours supérieur à 4 jours et inférieur à 11 jours dans 68 % des cas [42].

Les signes cliniques lors de l'admission sont tout aussi variés: hémiplégie, troubles de la conscience, fièvre, convulsion généralisée, raideur méningée, asthénie, nystagmus, tétraplégie, œdème papillaire, anisocorie, céphalée, coma, troubles mentaux, ataxie, nausées, vomissements, dysphagie, diplopie, dysarthrie, et hémianopsie.

C'est le cas de G. qui a présenté un épisode de rhinopharyngite 10 jours avant son hospitalisation. Il s'est présenté avec des clonies péri buccales qui se sont progressivement étendues.

En fait il existe deux grandes formes symptomatiques:

- soit une atteinte prédominant au niveau du cortex cérébral donc de la substance grise (forme polioencéphalique). On constate alors une altération rapide de la conscience, survenant chez un enfant fébrile (le plus souvent âgé de plus de 1 an) présentant des crises convulsives généralisées. Elle représenterait selon certains auteurs 60 % des cas [103-91].
- soit une atteinte évocatrice de lésion de la substance blanche, avec névrite optique, hémiplégie et absence de convulsions (forme leucoencéphalitique). Le type de modification de l'état de conscience est particulier: le coma est rarement profond, le plus souvent il s'agit d'une atteinte limitée aux fonctions supérieures, inégale d'une fonction à l'autre, parfois précédée d'un accès de démence acquise. Cette forme serait beaucoup plus rare. Sa sensibilité aux corticoïdes serait plus importante [14-69]

Ces deux formes peuvent néanmoins s'intriquer, c'est la panencéphalite ou être associées à une atteinte médullaire et ou bulbaire réalisant alors une encéphalorhombomyélite.

Il n'existe pas de différence nette entre les méningo-encéphalites primitives et les méningo-encéphalites post infectieuses, d'autant que les deux processus de l'encéphalite peuvent coexister [5-42].

Les encéphalites post infectieuses sont parfois récurrentes avec des récurrences possibles jusqu'à trois ans d'évolution par poussée évoquant alors le syndrome de démyélinisation de la SEP. Le diagnostic différentiel peut être difficile, même avec l'étude immunologique du LCR [20-34].

1.2.3. Examens complémentaires

I.2.3.1. Biologie

La numération formule est peu informative et souvent sub normale. Il s'y associe un syndrome inflammatoire généralement modéré.

La ponction lombaire est anormale soit d'emblée soit retardée surtout dans le cadre des méningo encéphalites post infectieuses. La pléiocytose retrouvée ainsi que la protéinorachie sont plus souvent modérées dans ce cas que dans l'encéphalite à réplication virale. C'est le cas

de S. chez qui la ponction lombaire est réalisée précocement, ce qui explique que l'on ne retrouve que 2 éléments / mm³ avec pourtant une PCR déjà positive.

Le taux d'interféron α dans le LCR reste bas ou nul dans le premier cas et s'élève dans le deuxième cas ce qui est d'une grande aide diagnostique [91].

1.2.3.2. Virologie

Le virus ne pourra être mis en évidence que dans le cas de l'encéphalite à réplication virale. Là encore la méthode rapide par PCR peut être d'une aide précieuse. De même il faudra s'aider de la réalisation de différents prélèvements (selles, gorge) afin de mettre en évidence l'agent viral en cause.

Chez J., S. et Jon. un entérovirus est également retrouvé dans les prélèvements de gorge. Seul un prélèvement de selles est effectué chez S. qui ne retrouve pas d'entérovirus. Aucun de ces prélèvements n'a été réalisé chez G..

1.2.3.3. Autres examens

- L'électroencéphalogramme

Dans la méningo encéphalite post infectieuse il mettra en évidence d'emblée et tout au long de l'évolution soit un ralentissement diffus monomorphe, soit des aspects critiques rarement focalisés. Pourtant chez G. nous avons retrouvé au premier EEG un foyer lent au niveau fronto temporal gauche avec une souffrance diffuse. A l'inverse dans l'encéphalite à réplication virale, on retrouvera un aspect aigu, souvent en foyer uni ou bi-temporal.

-L' imagerie

Elle est indispensable pour l'orientation diagnostique initiale car elle permet d'éliminer une atteinte nécrosante de type herpétique. Elle peut aider au diagnostic différentiel en éliminant des pathologies proches (méningite tuberculeuse, collection bactérienne péri cérébrale ou intra parenchymateuse, hématome sous dural...).

Le scanner est peu caractéristique dans la méningo encéphalite post infectieuse avec tout au plus une diminution de taille des ventricules faisant évoquer un œdème cérébral et ce

uniquement dans les premiers jours de la maladie [54]. On peut également retrouver en cas d'atteinte de la substance blanche un aspect clair de celle-ci occupant jusqu'à tout un lobe. La mise en évidence de cette image peut être retardée par rapport au début de la symptomatologie clinique. A l'inverse cet aspect disparaît après quelques semaines d'évolution [91].

Dans la méningo encéphalite aiguë le scanner est généralement normal cependant on peut retrouver des images focalisées (dans les lobes temporaux ou frontaux) qui apparaissent avec des limites irrégulières et prennent volontiers le contraste en périphérie. Ces images évoquent une nécrose tissulaire aiguë [90-53].

L'IRM est plus sensible que le scanner cérébral pour détecter les lésions, surtout en mode T2 avec des hyper signaux de la substance blanche correspondant à des images de démyélinisation épargnant les axones et des images d'infiltration périvasculaire. Ces images sont multifocales, bilatérales et asymétriques en cas d'encéphalite post infectieuse. Elles sont associées à une atrophie corticale et se différencient de la SEP par l'atteinte extensive des ganglions de la base et du cervelet et par l'évolution monophasique avec résolution complète ou partielle des lésions après 3 à 9 mois d'évolution. De plus il existe une corrélation des images avec la clinique ce qui ne se retrouve pas avec le scanner cérébral [86].

-Les potentiels évoqués visuels et auditifs

Ils peuvent être utiles en cas d'atteinte des paires crâniennes ou de névrite optique rétro bulbaire. Ils seront en tout cas nécessaires au suivi à long terme des enfants qui présentent des séquelles.

1.2.4. Evolution

L'évolution des encéphalites post infectieuses est simple et sans séquelle dans la grande majorité des cas. Après une symptomatologie inquiétante, la guérison est obtenue en 1 à 2 semaines pour les affections atteignant la substance grise mais après plusieurs mois lorsque la pathologie atteint la substance blanche [74-91]. L'évolution en termes de morbidité et de mortalité est fonction de l'extension du syndrome déficitaire, et de la présence d'un coma profond avec un score de Glasgow inférieur à 6 quelque soit sa durée. Les séquelles à type de signes neurologiques déficitaires et de perte de l'autonomie surviennent alors dans 8 à 20 % des cas [90]. De plus la présence d'anomalies à l'examen neurologique au sortir de l'hôpital et

/ou l'existence d'un œdème cérébral ou d'une hypodensité corticale ou sous corticale au scanner s'accompagnent de séquelles neurologiques dans 70 % des cas alors que l'absence de ces signes est suivie d'une évolution simple dans 70 % des cas. L'EEG n'a aucune valeur prédictive [74].

Les séquelles décrites dans la littérature sont des épilepsies partielles post infectieuses de type lésionnel dans 16 % des cas, des dystonies des membres pseudo parkinsoniennes, une quadriplégie [91], un retard psychomoteur, une baisse significative du QI dans 26 % des cas et une perturbation des tests psychologiques [84].

En ce qui concerne les encéphalites à répllication virale l'évolution serait plus souvent favorable que dans l'encéphalite herpétique. La mortalité serait de 3,8 à 28 % et de survenue plus précoce au cours de la première semaine [44-69]. Il existerait une relation inverse entre l'âge de l'enfant et le risque de séquelles neurologiques [60].

1.3. Autres atteintes du système nerveux

Nous n'avons pas retrouvé de cas pédiatrique dans notre étude de ce type d'atteinte.

1.3.1. Paralysie de type polio

La poliomyélite antérieure aigue est devenue rare en France. Elle se rencontre chez des enfants non vaccinés. Les cas sont généralement des cas d'importation. C'est le résultat de la vaccination obligatoire depuis 1965 chez les enfants de moins de 18 mois. Mais la poliomyélite est encore très fréquente dans les pays du tiers monde. C'est dire que le risque d'importation du virus reste en France très réel. C'est actuellement le seul entérovirus à déclaration obligatoire.

Les autres entérovirus peuvent aussi être responsables de paralysie mais dans une bien moindre proportion. Cette proportion tendrait donc à augmenter depuis la vaccination avec une prédominance pour les formes modérées sans atteinte bulbaire surtout chez les sujets non vaccinés. Le syndrome paralytique aurait pour cause un entérovirus non polyomyélique dans 8 à 22 % des cas [33-48-55].

La symptomatologie clinique et l'anatomopathologie des paralysies de type polio sont strictement identiques à celles entraînées par le poliovirus [77]. La paralysie est flasque siégeant au niveau du deltoïde et du pectoral et touchant les fléchisseurs et extenseurs des membres supérieurs sans atteinte sensitive et associée à un fébricule. La forme est soit isolée soit associée à une atteinte méningée ou encéphalitique. Lorsqu'elle est de type bulbaire elle entraîne des troubles de la déglutition et une détresse respiratoire nécessitant une intubation et une ventilation assistée. L'évolution de ces formes sévères peut être fatale.

L'EMG confirme l'atteinte du neurone moteur.

Les entérovirus responsables sont les coxsackies A7, A9, B3, B4, B5 et plus rarement les Echovirus 2, 4, 6 et 9 et le entérovirus 71. Au cours d'une étude rétrospective sur 321 cas de paralysies poliomyélitiques survenues entre 1976 et 1982 en Inde, le Coxsackies A 9 a été incriminé dans 10 cas soit 3,12 % des cas. Les enfants étaient âgés de 3 à 6 mois dans 30 % des cas et de plus de 4 ans dans 43 % des cas. Lors d'une épidémie estivale à entérovirus 71, 29 % des patients en majorité des enfants (83 %) ont présenté une paralysie de type polio entraînant une pathologie supérieure et/ou inférieure asymétrique, sans atteinte sensitive et sans dissociation albumino-cytologique à la PL [16]. Enfin au cours d'une épidémie à Bombay en 1981, 70 patients ont présenté une paralysie polio-like associée à une conjonctivite aiguë hémorragique présentant l'atteinte neurologique de 6 à 12 jours et survenant chez des adultes dans 79 % des cas [95]. Ce virus responsable conjonctivite aiguë hémorragique serait également responsable dans 1 cas pour 10 000 d'une atteinte neurologique apparaissant secondairement avec paralysie persistante dans 50 % des cas et atteinte des nerfs crâniens.

Ces paralysies auraient une tendance plus marquée à la régression que celles dues au polio virus.

1.3.2. La polyradiculonévrite

1.3.2.1. Epidémiologie

La polyradiculonévrite constitue une atteinte périphérique de nature immune. L'âge de survenue est de 2 ans environ en moyenne et il est très rare en dessous de 1 an [93-24]. Le sexe féminin est moins représenté avec un sexe ratio de 1,5 garçon pour 1 fille [21-93]. La date de survenue en juillet plaide en faveur d'un Echovirus même si 50 % des Guillain Barre surviennent entre juin et septembre [25].

Dans une série pédiatrique de 60 polyradiculonévrites aiguës [51], 21 ont une cause infectieuse certaine ou probable avec 11 cas d'étiologie virale (CMV, arbovirus, EBV, virus influenzae, adénovirus). Une autre série pédiatrique retrouve 2 entérovirus dans les selles dont Coxsackie sur 38 observations de Guillain Barré.

1.3.2.2. Clinique et évolution

Des prodromes à type de fièvre sont présents 1 semaine avant la survenue des symptômes neurologiques et ceci plaide en faveur d'une action indirecte de type dysimmune. L'infection non spécifique initiale peut être un syndrome pseudo grippal ou une gastro entérite et est retrouvée dans 30 à 70 % des cas [22-25-51]. Les symptômes sont ceux du syndrome de Guillain Barré avec possibilité d'observer des signes de gravité dont les paralysies bulbaires. L'absence d'atteinte des nerfs crâniens plaide pour une forme spinale pure et représente dans la littérature 30 % des cas contre 70 % des formes spino-mésocéphaliques [25].

La douleur est présente dans 38 % des Guillain Barré et l'aréflexie est constante. Le syndrome dysautonomique serait présent avec une prévalence de 6 % dans ce type de pathologie [22-32].

La période de récupération s'étend sur trois mois et est complète sans séquelle dans 90 % des cas. Elle est corrélée à l'âge, l'intensité de la symptomatologie initiale, à une durée d'hospitalisation supérieure à 18 jours et à la mise en évidence électrophysiologique d'une atteinte axonale [23-94].

La mortalité chez l'enfant varie de 1 à 6 % [94]

1.3.2.3. Examens complémentaires

La ponction lombaire retrouvera la classique dissociation albumino-cytologique bien que son absence n'élimine pas le diagnostic surtout si elle est réalisée dans la première semaine [22].

L'EEG sera normal du fait de l'absence de l'atteinte centrale.

L'EMG confirmera le diagnostic avec une forme démyélinisante.

Les sérologies mettront en évidence un entérovirus notamment un Echovirus. Ils ne sont jamais isolés dans le LCR par les techniques classiques de cultures cellulaires, du fait de la nature dysimmune [51-25].

2. CAS PARTICULIER DU NOUVEAU NE

2.1. Epidémiologie

L'infection néonatale à Coxsackie est reconnue depuis 1953. Elle revêt des aspects différents depuis l'infection pauci symptomatique à la défaillance multi viscérale et parfois léthale. Elle est plus fréquente en période estivale mais peut survenir tout au long de l'année. Pour nos cinq nourrissons elle a eu lieu deux fois en mai, une fois en juillet et deux fois en novembre.

En période néonatale l'infection peut être materno-fœtale ou post natale. Pendant la période d'entérovirose 3,6 % des femmes excréteraient un entérovirus [61]. Or toujours pour Modlin et al le risque de transmission materno fœtale sera de 57% en période épidémique.

L'incidence annuelle de l'infection néonatale à entérovirus serait de 0,128 pour 1000 (streptocoque B = 1 à 4/1000, CMV = 1/1000, HSV = 0,03 à 0,3/1000) et la prévalence de l'excrétion virale chez le nouveau né de 5,3 % [39]. Les nouveau nés infectés excrètent le virus à partir de J3-J5 de vie ce qui explique les faux négatifs si les prélèvements sont faits avant.

Le comptage post natal se fait par l'intermédiaire des autres enfants au sein de la maternité dans le cadre d'épidémie, dans les services de néonatalogie, ou par comptage familial lors du retour à domicile.

Les virus les plus fréquemment en cause seraient le Coxsackie B dans 62 % des cas et le virus ECHO dans 27 % des cas [93] avec surtout l'Echo virus 11 [82].

Le Coxsackie B2 et l'ECHO virus 16 ont été incriminés dans des cas de mort subite du nourrisson [12].

Enfin les nourrissons de moins de trois mois représenteraient 16,9 % des méningites aseptiques dues aux entérovirus (t143). Ils représentent 23,8 % sur nos 21 cas.

2.2. Physiopathologie

La sévérité de l'infection serait due à l'inadéquation de la fonction macrophagique en période néonatale qui limite la réplication des entérovirus.

Le foetus bénéficierait du passage des anticorps protecteurs maternels. Le temps entre l'infection maternelle à entérovirus et l'accouchement (et donc la réponse d'anticorps maternels) serait le principal facteur de risque de sévérité de la maladie [100-61]. Ainsi au cours d'une épidémie en maternité les nouveaux nés décédés n'avaient pas d'anticorps neutralisants maternels ceci indépendamment du sérotype responsable de l'infection [61]. La présence d'anticorps avant l'épidémie protège contre une infection sévère mais pas contre une réinfection par un autre sérotype.

L'allaitement maternel est un facteur protecteur grâce à la transmission d'anticorps neutralisants et par une action anti-virale non spécifique [39].

2.3. Clinique et évolution

Il semble exister une corrélation entre l'âge du nouveau né et la gravité de l'infection. Kinney et al [43] a décrit d'autres facteurs de risque qui sont la prématurité, le faible poids de naissance, la gémellarité et la ventilation artificielle.

Les signes cliniques les plus fréquents sont par ordre décroissant : la température, l'irritabilité, l'anorexie, le rash cutané, des symptômes respiratoires, un ictère, une diarrhée, une hépatomégalie, une distension abdominale. En cas d'infection septicémique sévère, l'atteinte hépatique peut être accompagnée de CIVD, d'une atteinte cardiaque à type de myocardiopathie avec l'encéphalomyocardite souvent léthale et spécifique du nouveau né [46]. Le décès serait donc du à une défaillance hépatique et ou cardiaque mais rarement du à l'atteinte du système nerveux central.

Pour nos cinq enfants tous ont de la température, tous sont décrits comme grognons, et une seule a présenté une éruption cutanée. L'évolution a toujours été favorable.

La mortalité serait de 3 à 11% [39]

En cas d'atteinte méningée seule chez les enfants de moins de 1 an il y aurait peu de séquelles neurologiques ou de déficiences cognitives pour Bergman et al [9].

3. AGAMMAGLOBULINEMIE

Les infections à entérovirus sont fréquentes chez les patients atteints d'un déficit immunitaire congénital tel que les agammaglobulinémies congénitales. La neutralisation des entérovirus est limitée par le déficit en Ig. De plus il a été décrit une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire chez les agammaglobulinémiques ce qui expliquerait leur susceptibilité à développer des méningo encéphalites à entérovirus [21]. Le succès des traitements par immunoglobulines souligne l'importance du contrôle de ces infections à entérovirus. Ceci est également corrélé à l'existence ou non d'anticorps maternels dans les infections materno fœtales.

On retrouve dans ce type de population une atteinte volontiers chronique cédant par l'administration d'Ig intraveineuse voire intra thécale pour certains.

Les ECHOvirus ont souvent été accusés [53-47] mais des coxsackies A et B ont également été décrits comme responsables [53-17].

F. bénéficiait d'injections intra veineuses d'immunoglobulines toutes les 3 semaines quand il a présenté sa méningite chronique à Entérovirus. Elles n'empêchent donc pas ce type d'infection même si elles les limitent. Nous n'avons pas pu typer l'Entérovirus puisque seule la PCR est positive. Il est difficile de dire si l'évolution est favorable grâce à la répétition des injections d'immunoglobulines ou à l'utilisation du PLECONARIL® (nous y reviendrons ultérieurement). En tous cas nous n'avons pas eu recours aux injections intra thécales d'immunoglobulines.

4. ATTEINTE CARDIAQUE

La multiplication du virus dans le myocarde est bien établie. Les formes du nourrisson, du petit enfant, de l'adolescent, de l'adulte se présentent différemment: myocardite chez le petit enfant, péricardite ou myopéricardite chez l'adolescent et l'adulte

4.1. Epidémiologie et physiopathologie

Ces cardiopathies sont essentiellement dues aux Coxsakies B 1-5 et A [97]. Des études ont montré que les entérovirus seraient responsables de 10 à 15 % des myocardites et des péricardites de l'enfant et du jeune adulte.

Ces myocardites à entérovirus associeraient une atteinte virale directe et une réaction immune croisée entre antigène viral (polypeptide capsidaux VP1 probable) et antigène de la membrane des fibres myocardiques [102]. Lorsque l'on réalise des biopsies, l'aspect initial serait celui d'un infiltrat lymphocytaire avec un œdème interstitiel; puis sont observés des foyers de nécrose; enfin l'évolution peut, dans les formes graves, s'effectuer vers une fibrose myocardique en 6 mois ou une myocardiopathie dilatée en 12 à 15 mois [19].

4.2. Clinique

C'est chez le nouveau né que l'atteinte cardiaque est la plus grave. En effet comme nous l'avons vu précédemment cette atteinte s'inscrit souvent dans le cadre d'une atteinte multi viscérale avec atteinte hépatique, coagulopathie et parfois atteinte méningée.

Elle suit le plus souvent une évolution bi phasique. La première phase associe une hyperthermie (85 % des cas), rash pétéchial, gastroentérite (50 % des cas), méningite (50 % des cas), septicémie (25 % des cas), défaillance multi viscérale [59-89]. Cette première phase dure de 1 à 7 jours. La deuxième phase correspond à l'atteinte cardiaque vers le quinzième jour.

L'incidence de l'atteinte cardiaque serait de 25 % chez le nouveau né et serait certainement sous estimée en raison des formes asymptomatiques. Elle peut se traduire par une détresse respiratoire néonatale, un souffle cardiaque d'insuffisance mitrale, un collapsus ou un trouble du rythme le plus souvent supra ventriculaire.

Chez l'adolescent et l'adulte la symptomatologie revêt celle classiquement décrite dans la péricardite ou la myocardite pouvant s'inscrire dans une maladie de Bornholm dont nous verrons la description ultérieurement.

4.3. Paraclinique

4.3.1. Biologie

Elle permet d'éliminer une infection bactérienne. On retrouve une élévation fréquente des transaminases et des LDH. En cas d'atteinte hépatique associée on peut retrouver une caogulopathie. En cas d'atteinte méningée on retrouvera une pléicytose sur le LCR.

4.3.2. L'ECG et l'imagerie

L'ECG est anormal dans les 3/4 des cas: aplatissement de l'onde T, inversion du segment ST, allongement de l'espace PR, complexe QRS hypo volté.

La radio pulmonaire retrouvera une cardiomégalie.

L'échographie cardiaque, une hypokinésie du ventricule gauche, une diminution de la fraction de raccourcissement, une dilatation des cavités, un épanchement péricardique.

4.3.3. Virologie

Le diagnostic de certitude est obtenu par la méthode de référence qui reste la culture virale. Cependant victime du délai important qu'elle nécessite et de la présence non négligeable de faux négatifs elle tend à être supplantée par la PCR (effectuée sur des prélèvements de gorge, de selles, d'urine, d'aspiration trachéale).

La sérologie est peu contributive et le dosage de l'interféron peu spécifique.

La biopsie endomyocardique particulièrement dangereuse n'a pas d'indication; en effet, les lésions myocardiques étant focales, la probabilité de poser un diagnostic est de 50 % sur 4 biopsies et de 19 % sur 7, de plus elle ne permet que rarement l'identification du virus [89-59].

5. ATTEINTE MUSCULAIRE

Les myalgies sont bien connues en Pédiatrie. Elle sont principalement dues aux coxsackievirus A et B alors impliquées dans la maladie de Bornholm (ou pleurodynie, ou myalgie épidémique). Cependant des cas sporadiques ont été rapportés avec coxsackievirus A

4, 6, 9, 10 et même à entérovirus 1 et 6. Elle évolue sous forme épidémique dans les collectivités d'enfants en été.

Il existerait une action directe du virus sur les fibres musculaires striées.

Ces épidémies de myalgie s'inscrivent dans un tableau d'asthénie prolongés de plusieurs lois. Cette affection se manifeste donc par de la fièvre, des douleurs thoraciques intenses, accompagnant un malaise général (céphalée, anorexie). Des lésions abdominales peuvent également être présentes liées à des lésions anatomopathologiques de myosite au niveau du diaphragme. Tout rentre dans l'ordre en 5 à 6 jours mais une remontée thermique et l'éventuelle réapparition de douleur après 2 jours d'apyrexie est spécifique des infections à coxsackievirus B. Diarrhée, rhino-pharyngite, exanthème maculo-papuleux peuvent également accompagner ces manifestations.

La recherche virale se fera selon les mêmes modalités que dans l'atteinte cardiaque. Notons toutefois que des antigènes viraux ou d'ARN viraux par hybridation peuvent être retrouvés dans les cellules musculaires lors de biopsies musculaires.

6. ATTEINTE HEPATIQUE

Des hépatites tant chez l'adulte que chez l'enfant ont été reliées à une origine entérovirale. Rappelons d'ailleurs que l'hépatotropisme des Picornaviridae est illustré par un de ces sérotypes, l'entérovirus 72, qui n'est autre que le virus de l'hépatite A.

Cette atteinte hépatique est surtout grave en période néonatale. Ces hépatites virales dues aux Cosxakies A ou B ou au ECHOvirus peuvent aller jusqu'à la nécrose hépatique qui associée à un syndrome hémorragique peut évoluer vers le décès. Le taux de mortalité décrit dans ce type d'atteinte irait de 31 [2] à 80 [6] % selon les séries en période néonatale. Les atteintes hépatiques chroniques à entérovirus ne sont pas décrites.

Y. a présenté un tableau d'hépatite virale cependant toutes les sérologies habituellement en cause dans ce type d'atteinte se sont révélées être négatives. Nous avons par contre pu mettre en évidence un entérovirus responsable de ce tableau clinique.

7. ATTEINTE CUTANEO-MUQUEUSE

Des éruptions maculaires, simulant la rougeole et surtout la rubéole, sont souvent associées aux entérovirus. Les éruptions sont le plus souvent maculo papuleuses, fugaces non prurigineuses sans desquamation après défervescence thermique. Elles sont souvent dues au ECHOvirus. La plus connue des épidémies étant celle due à un Entérovirus 16 survenue à Boston dans les années 1950 ayant donné le nom "d'exanthème de Boston".

Le syndrome "pied main bouche" se présente comme une éruption vésiculeuse des extrémités accompagnées généralement d'un énanthème évoquant l'herpangine. Outre les mains et les pieds les vésicules peuvent aussi siéger sur le visage, les membres, les fesses. Ces épidémies sont souvent dues aux Cosxakies comme à Toronto en 1957 dues au CA 16.

L'herpangine est une manifestation classique des CA 1-6, 8, 10, 22 mais aussi des EV 9, 16, 17, CB1-5. Elle est caractérisée par une infection fébrile, avec une pharyngite aigue. Des bouquets de vésicules peu nombreuses au niveau de l'oropharynx siègent spécialement sur les piliers antérieurs, la luette, la langue. Il n'y a pas d'atteinte des amygdales.

Des conjonctivites peuvent être associées ou isolées. De nombreuses épidémies de conjonctivites hémorragiques ont été décrites comme dans le sud ouest asiatique dues à un variant de CA 24 [104] sans qu'aucune paralysie associée ne soit décrite. Notons que les adultes sont le plus souvent atteints dans ce type d'infection ce qui est contraire à ce que l'on sait de l'épidémiologie des entérovirus.

Il s'agit le plus souvent d'épisode bénin ne nécessitant pas le plus souvent d'hospitalisation ni de prélèvements virologiques. Ceci explique que nous n'en n'avons pas retrouvé dans notre étude.

8. TRAITEMENT SPECIFIQUE

La majorité des atteintes évolue favorablement spontanément et les traitements ne concernent que les formes graves. Bien sûr il s'associe au traitement symptomatique adapté à chaque type d'atteinte.

Jusqu'à récemment il n'existait pas de traitement spécifique dans les infections à entérovirus. La caractéristique moléculaire des entérovirus a conduit au développement de thérapeutique inhibant la réplication des entérovirus. Le premier a avoir bénéficié d'étude

clinique est le PLECONARIL® vers 1195. Il se lie aux protéines de la capsid virale inhibant l'attachement de nombreux virus à leurs cellules cibles et l'encapsidation. In vitro il a une action nette sur les entérovirus avec une activité antivirale aux alentours de 90 % sur les sérotypes circulants les plus communs à la concentration de 0,1 µg/ml. Il est bien absorbé au niveau du tractus gastro intestinal et a une longue demi-vie. Un taux au dessus de 0,1 µg/ml peut s'acquérir facilement dans le sang et le liquide céphalo rachidien. Il s'agit donc d'une molécule intéressante dans les infections à entérovirus du fait de ses propriétés anti virales et pharmacologiques. Il a été étudié dans les méningites à entérovirus mais également chez des patients immunodéficients. Des essais cliniques de phase III sont actuellement en cours et les premiers résultats tendent à prouver le bénéfice thérapeutique de cette molécule. Il a également été utilisé dans les infections chroniques à entérovirus, les atteintes cardiaques et chez le nouveau né [6]. Des études plus approfondies sont en cours afin de déterminer plus clairement son rôle thérapeutique au cours de ces infections.

Dans notre expérience il n'a été utilisé qu'une fois chez F. et il reste très difficile de dire si l'amélioration est due à ce traitement ou aux injections d'immunoglobulines que nous avons poursuivies afin de lui donner toutes ses chances.

Les anticorps jouent un rôle important dans la réponse immunitaire des infections à entérovirus. Les immunoglobulines ont donc été utilisées à visée préventive comme thérapeutique dans les infections à entérovirus.

Chez le nouveau né, leur administration entraîne une élévation des anticorps neutralisants mais ne modifierait ni la virémie, ni la virurie, ni même l'évolution clinique [3]. Au cours d'épidémies dans des services de soins intensifs néonataux l'effet d'une administration prophylactique d'immunoglobuline se serait révélé protecteur contre une infection. Cependant les études réalisées n'étaient pas contrôlées ou le nombre d'enfants était trop faible pour conclure [63-64].

L'effet bénéfique des immunoglobulines semble avoir été mieux démontré chez les patients atteints d'agammaglobulinémie congénitale. Certains proposent d'ailleurs chez ces patients des injections intra théchales en cas d'infection grave mal jugulée. Nous n'y avons pas eu recours chez F..

Enfin certains ont rapporté un bénéfice à traiter par interféron α dans les formes neurologiques sévères. C'est ce qu'a décrit Arya lors de l'épidémie à entérovirus 71 à Taiwan [7]. Ceci demande cependant à être confirmé par plus d'investigations cliniques.

Le traitement reste donc avant tout symptomatique dans les infections à Entérovirus quelque soit le type d'atteinte. Les traitements spécifiques demandant à être mieux étudiés.

9. CONDUITE A TENIR

En pratique il nous paraît important de penser aux entérovirus :

- en période épidémique
- devant l'existence de syndromes infectieux en été ou en automne touchant avec prédilection les enfants
- devant un tableau de :
 - méningite virale
 - d'encéphalite
 - paralysie de type poliomyélite / polyradiculonévrite
 - myocardite

⇒ surtout en cas d'éruption cutanée, de diarrhée, d'atteinte musculaire, d'atteinte hépatique associées.

Attention aux terrains prédisposants que sont les nouveau nés et les immunodéprimés surtout en cas d'agammaglobulinémie.

Il sera alors nécessaire en fonction du type d'atteinte de rechercher le virus en cause par:

- méthode rapide, PCR, notamment dans le LCR.. Elle aboutit à un diagnostic rapide permettant de limiter les thérapeutiques et la durée d'hospitalisation
- la culture cellulaire (LCR, gorge, selles, urines principalement) qui permet un diagnostic beaucoup plus tardif
- les sérologies qui n'ont que peu d'intérêt en pratique devant l'importance des différents sérotypes
- les biopsies tissulaires (musculaires, myocardique...) qui ne sont que très rarement réalisées.
- non réalisé en cas d'atteinte cutanée simple.

CONCLUSION

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur les infections à entérovirus de l'enfant hospitalisé dans le service de Pédiatrie au CHU de Limoges.

L'analyse de cette étude, les données de la littérature, nous ont permis de mettre en relief certaines caractéristiques.

La première est la fréquence des atteintes neurologiques qui semble être liée au neurotropisme de ces virus. On est également frappé par la diversité des tableaux cliniques possibles.

Bien que la plupart du temps bénigne, on ne doit pas perdre d'esprit, la possibilité d'atteinte très sévère surtout en cas de terrain prédisposant (nouveau né, immunodéprimé...).

Une avancée importante s'est faite lors de la mise en place des techniques rapides de diagnostic (PCR) permettant une nette diminution du séjour d'hospitalisation et d'écourter le traitement antibiotique éventuellement débuté, et, par là même, de réduire le coût global engendré par ces épidémies.

Enfin le traitement symptomatique est le seul réellement suffisant actuellement, de nouvelles thérapeutiques tendent à se développer. Elles nécessitent cependant de faire la preuve de leur efficacité. Peut être permettront elles alors de stopper les affections gravissimes, bien que rares, à Entérovirus ?

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABUBAKAR S., CHAN Y., LAM S.
Outbreaks of enterovirus 71 infection.
N. Engl. J. Med., 2000, 342, 355-356.
- [2] ABZUG M.
Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2001, 20, 758-763.
- [3] ABZUG M., KEYSERLING H., LEE M., LEVIN M., ROTBART H.
Neonatal enterovirus infection : virology, serology, and effects of intravenous immunoglobuline.
Clin. Infect. Dis., 1995, 20, 1201-1206.
- [4] ABZUG M., LEVIN M., ROTBART H.
Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1993, 12, 820-824.
- [5] ANDERSON M.
Management of cerebral infection.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1993, 56, 1243-1258.
- [6] ARADOTTIR E., ALONSO E., SHULMAN S.
Severe neonatal enteroviral hepatitis treated with pleconaril.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2001, 20, 4, 457-459.
- [7] ARYA S.
Antiviral therapy for neurologic manifestations of enterovirus 71 infections.
Clin. Infect. Dis., 2000, 30, 988.
- [8] AVRILONIS K., BOGGS J.
Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by the encephalitogenic peptide, in solution or bound to liposome.
J. Neuroimmunol., 1991, 35, 201-210.
- [9] BERGMAN I., PAINTER M., WALD E., CHIPONIS D., HOLLAND A., TAYLOR G.
Outcome in children with enteroviral meningitis during the first year of life.
Pediatrics, 1986, 705-709.
- [10] BERGMAN I., PAINTER M., WALD E., CHIPONIS D., HOLLAND A., TAYLOR G.
Outcome in children with enteroviral meningitis during the first year of life.
J. Pediatr., 1987, 110, 705-709.
- [11] BERLIN L., RORABAUGH M., HELDRICH F., ROBERTS K., DORAN T., MODLIN J.
Aseptic meningitis in infants < 2 years of age : diagnosis and etiology.
The Journal of Infectious diseases, 1993, 168, 888-892.

- [12] BERRY P.J, NAGINGTON J.
Fatal infection with Echovirus 11.
Arch. Dis. Child, 1982, 57, 22-29.
- [13] CARDOSA M., KRISHNAN S., TIO P., PERERA D., WONG S.
Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71 associated hand, foot and mouth disease in Sibü, Sarawak.
Lancet, 1999, 354, 987-991.
- [14] CHAMBON M., ARCHIMBAUD C., BAILLY J., HENQUELL C., REGAGNON C., CHARBONNE F., PEIGUE-LAFEUILLE H.
Circulation of enteroviruses and persistence of meningitis cases in the winter of 1999-2000.
J. Med. Virol., 2001, 65, 340-347.
- [15] CHANG L., LIN T., HUANG Y., TSAO K., SHIH S., KUO M., CHUNG P., KANG C.
Comparison of enterovirus 71 and coxsackie virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1999, 18, 1092-1096.
- [16] CHONMAITREE T., MENEGUS M., SCHERVISH-SWIERKOSZ E., SWALENSTOCKER E.
Enterovirus 71 infection : report of an outbreak with two cases of paralysis and a review of the literature.
Pediatrics, 1981, 67, 489-493.
- [17] COOPER J., PRATT W., ENGLISH B., SHEARER W.
Coxsackievirus B3 producing fatal meningoencephalitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia.
Am. J. Dis. Child., 1983, 137, 82-83.
- [18] DAGAN R., JENISTA J., MENEGUS M.
Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection.
J. Pediatr., 1988, 113, 975-978.
- [19] DALAY A., ISAACS D., DWYER D., GILBERT G.
A cluster of cases of neonatal coxsackie virus B meningitis and myocarditis.
J. Pediatr. Child. Health, 1998, 34, 196-198.
- [20] DURSTON J., MILNES J.
Relapsing encephalomyelitis.
Brain, 1970, 93, 715-730.
- [21] ERLENDSSON K., SWARTZ T., DWYER J.
Successful reversal of echovirus encephalitis in x-linked hypogammaglobulinemia by intraventricular administration of immunoglobulin
N. Engl. J. Med., 1985, 312, 6, 351-353.

[22] EVANS O., VEDANARAYANAN V.
Guillain Barré syndrome.
Ped. Rev., 1997, 18, 10-16.

[23] FEASBY T., GILBERT J., BROWN W., BOLTON C., HAHN A., KOOPMAN W.,
ZOCHODNE W.
An acute axonal form of Guillain barré polyneuropathy.
Brain, 1986, 109, 115-126.

[24] FLEURY H.J.A.
Virologie humaine, troisième édition.
Paris : Masson, 1997.-242p. (Abrégés)

[25] FONTAN D., CAZAURAN J., CASTAING R., GILLARDEAU G., GUILLARD G.,
VERGER P.
Etude analytique de 38cas de syndrome de Guillain Barré chez l'enfant.
Bordeaux Médical, 1975, 8, 1321-1329.

[26] From the centers for disease control : enteroviral disease in the United States.
J. Infect. Dis., 1982, 146,103-108.

[27] From the centers for disease control : enterovirus surveillance – United States, 1997-
1999.
JAMA, 2000, 284,2311-2312.

[28] From the centers for disease control : summary of notifiable diseases, United States.
MMWR, 1998, 46, 1-87.

[29] GENDENMAN H., WOLINSKY J., JOHNSON R., PRESSMAN R., PEZESHKPOUR
G., BOISSET G.
Meales encephalomyelitis : lack of evidence of viral invasion of the central nervous system
and quantitative study of the nature of demyelination.
Ann. Neurol., 1984, 15, 353-360.

[30] GERARD A., SCHOONEMAN M., BRICHET B., CANTON P., DUREUX J.
Polyradiculonévrites aiguës d'origine infectieuse.
Ann. Med. de Nancy et de l'Est, 1985, 24, 187-190.

[31] GAUDIN O.G.
Entérovirus.
Encycl. Méd. Chir, maladies infectieuses et parasitaires, 8056 A¹⁰, 1991, 8p.

[32] GOULON M., NOUAILHAT F., BABINET P., GROSBUIS S., BAROIS A. RAPHAEL
J., GAJDOS P.
La dysautonomie des polyradiculonevrites aiguës primitives.
Rev. Neurol., 1975, 131, 2, 95-119.

[33] GRIST N., BELL E., REID D.
The epidemiology of enterovirus.
Scot. Med. J., 1975, 20-27.

- [34] GUTOWSKI N., DAVENPORT R., HERON J., MILLER D.
Benign relapsing meningo-encephalomyelitis.
Ann. Neurol., 1989, 568-569.
- [35] HART M., EARLE K.
Haemorrhagic and perivenous encephalitis : a clinical-pathological review of 38 cases.
J. Neur. Neurosurg. Psych., 1975, 38, 585-591.
- [36] HAYNES R., CRAMBLETT H., KRONFOL H.
Echovirus 9 meningoencephalitis in infants and children.
JAMA, 1969, 208, 1657-1660.
- [37] HENQUELL C., CHAMBON M., BAILLY J., ALCARAZ S., DE CHAMPS C.,
ARCHIMBAUD C., LABBE A., CHARBONNE F., LAFEUILLE H.
Prospective analysis of 61 cases of enteroviral meningitis : interest of systematic genome
detection in cerebrospinal fluid irrespective of cytologic examination results.
Journal of Clinical Virology, 2001, 21, 29-35.
- [38] HUANG C., LIU C., CHANG Y., CHEN C., WANG S., YEH T.
Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection.
N. Engl. J. Med., 1999, 341, 936-942.
- [39] JENISTA J., POWELL K., MENEGUS M.
Epidemiology of neonatal enterovirus infection.
Pediatrics, 1984, 685-690.
- [40] JOHNSON R., MIMS C.
Pathogenesis of viral infections of the nervous system.
N. Engl. J. Med., 1968, 278, 84-92.
- [41] JOHNSON R.
The pathogenesis of acute viral encephalitis and postinfectious encephalomyelitis.
J. Infect. Dis., 1987, 155, 359-364.
- [42] KENNARD C., SWASH M.
Acute viral encephalitis.
Brain, 1981, 104, 129-148.
- [43] KINNEY J., MCCRAY E., KAPPLAN J., LOW D., HAMMOND G., HARDING G.,
PINSKY P., DAVI M., KOVNATS S., RIBEN P., MARTONE W., SCHONBERGER L.,
ANDERSON L.
Risk factors associated with echovirus 11 infection in a hospital nursery.
Pediatr. Infect. Dis., 1986, 5, 192-197.
- [44] KLEMOLA E., OLLILA O., PETTERSSON T., JANSSON E., HAPANEN L.,
LAPINLEIMU K., FORSSELL P.
Studies on viral encephalitis.
Act. Med. Scand., 1965, 177, 707-716.

- [45] KOMATSU H., SHIMIZU Y., TAKEUCHI Y., ISHIKO H., TAKADA H.
Outbreak of severe neurologic involvement associated with enterovirus 71 infection.
Pediatric Neurology, 1999, 20, 17-23.
- [46] LAURAS B., VALLA Y., GAUDIN O., TEYSSIER G., RAYET I.
Infection à coxackie B5 chez un nouveau né.
Pédiatrie, 1984, 39, 561-565.
- [47] LEDERMAN H., WINKELSTEIN J.
X-linked agammaglobulinemia : an analysis of 96 patients.
Medecine, 1985, 64, 145-156.
- [48] LENNETTE E., MAGOFFIN R., KNOUF E.
Viral central nervous system disease.
JAMA, 1962, 179, 97-104.
- [49] LEPOW M., CARVER D., WRIGHT H., WOODS W., ROBBINS F.
A clinical epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four year period, 1955-1958. Observations concerning etiology and epidemiology.
N. Engl. J. Med., 1962, 266, 1181-1187.
- [50] LEPOW M., COYNE N., THOMPSON L., CARVER D., ROBBINS F.
A clinical epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four year period, 1955-1958. The clinical disease and its sequelae.
N. Engl. J. Med., 1962, 266, 1188-1193.
- [51] LEPOW M.
Enteroviral meningitis : a reappraisal.
Pediatrics, 1978, 62, 267-269.
- [52] LIU C., TSENG H., WANG S., WANG J., SU I.
An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998 : epidemiologic and clinical manifestations.
Journal of Clinical Virology, 2000, 17, 23-30.
- [53] LIOW K., SPANAKI M., BOYER R., GREENLEE J., BALE J.
Bilateral hippocampal encephalitis caused by enteroviral infection.
Pediatric Neurology, 1999, 21, 836-838.
- [54] LUKES S., NORMAN D.
Computed tomography in acute disseminated encephalomyelitis.
Ann. Neurol., 1983, 13, 567-572.
- [55] MAGOFFIN R., LENNETTE E., HOLLISTER A., SCHMIDT N.
An etiologic study of clinical paralytic poliomyelitis.
JAMA, 1961, 4, 175.

- [56] MENDEZ C., NAVARRO M., GARCIA S., RUIZ J., HERRERO L., CASTRO S., ZURITA C., SANCHEZ G.
Meningitis por enterovirus. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en una serie de 60 niños.
Ann. Esp. Pediatr., 2001, 55, 11-14.
- [57] MEROVITZ L., DEMERS A., NEWBY D., MCDONALD J.
Enterovirus 71 infections at a Canadian center.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2000, 19, 8, 755-756.
- [58] MISBACH S., SPICKETT G., RYBA C., HOCKADAY J., KROLL J., SHERWOOD C., KURTZ J., MOXON E., CHAPEL H.
Journal of Clinical Immunology, 1992, 12, 4, 266-270.
- [59] MOLDIN J.
Perinatal echovirus and group B coxsackie virus infections.
Clin. Perinatol., 1988, 15, 233-246.
- [60] MOLDIN J., DAGAN R., BERLIN L., VIRSHUP D., YOLKEN R., MENEGUS M.
Focal encephalitis with enterovirus infections.
Pediatrics, 1991, 88, 841-845.
- [61] MOLDIN J., POLK B., HORTON P., ETKIND P., SPILIOTES A.
Perinatal echovirus infection : risk of transmission during a community outbreak.
N. Engl. J. Med., 1981, 13, 368-371.
- [62] MOORE M.
Enteroviral disease in the United States, 1970-1979.
J. Infect. Dis., 1982, 146, 103-108.
- [63] NAGINGTON J., WALKER J., GANDY G., GRAY J.
Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit.
Lancet, 1983, 443.
- [64] NAGINGTON J.
Echovirus 11 infection and prophylactic antiserum.
Lancet, 1982, 446.
- [65] NAIM C., CLEMENTS G.
A study of enterovirus isolations in Glasgow from 1977 to 1997.
J. Med. Virol., 1999, 58, 304-312.
- [66] NEGRINI B., KELLEHER K., WALD E.
Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis.
Pediatrics, 2000, 105, 316-318.
- [67] NIGROVIC L.
What's new with enteroviral infection ?
Current Opinion in Pediatrics, 2001, 13, 89-94.

- [68] O'NEIL K., PALLANSCH M., WINKENSTEIN J., LOCK T., MOLDIN J.
Chronic group A coxsackievirus infection in agammaglobulinemia : demonstration of genomic variation of serotypically identical isolates persistently excreted by the same patient.
The Journal of Infectious diseases, 1998, 157, 1, 183-186.
- [69] PASTERNAK J., DE VIVO D., PRENSKY A.
Steroide responsive encephalomyelitis in childhood.
Neurology, 1980, 30, 481-486.
- [70] PICHICHERO M., MCLINN S., ROTBART H., MENEGUS M., CASCINO M., REIDENBERG B.
Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice.
Pediatrics, 1998, 102, 5, 1129-1134.
- [71] QUARTIER P., FORAY S., CASANOVA J., HAU-RAINSARD I., BLANCHE S., FISCHER A.
Enteroviral meningoencephalitis in x-linked agammaglobulinemia : intensive immunoglobulin therapy and sequential viral detection in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2000, 19, 11, 1106-1008.
- [72] RAMERS C., BILLMAN G., HARTIN M., HO S., SAWYER M.
Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on a patient management.
JAMA, 2000, 283, 2680-2685.
- [73] RANTALA H., UHARI M.
Occurrence of childhood encephalitis : a population based study ;
Pediatr. Infect. Dis. J., 1989, 8, 426-430.
- [74] RAUTONEN J., KOSKINIEMI M., VAHERI A.
Pronostic factors in childhood acute encephalitis.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1991, 10, 441-446.
- [75] RORABAUGH M., BERLIN L., HELDRICH F., ROBERTS K., ROSENBERG L., DORAN T., MODLIN J.
Aseptic meningitis in infants younger than 2 years of age : acute illness and neurologic complications.
Pediatrics, 1993, 92, 2, 206-211.
- [76] ROTBART H.
Antiviral therapy for enteroviral infections
Concise Reviews of Pediatric infectious diseases, 1999, 632-633.
- [77] ROTBART H.
Enteroviral infections of the central nervous system.
Clin. Infect. Dis., 1995, 20, 971-981.

[78] ROTBART H., AHMEDA., HICKEY S., DAGAN R., MCCRACKEN G., WHITLEY R., MOLDIN J., CASCINO M., O'CONNELL J., MENEGUS M., BLUM D.
Diagnosis of enterovirus infection by polymerase chain reaction of multiple specimen types.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1997, 16, 4, 409-411.

[79] ROTBART H., MCCRACKEN G., WHITLEY R., MOLDIN J., CASCINO M., SHAH S., BLUM D.
Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1999, 18, 869-874.

[80] RUECKERT R.
Fields virology, third edition.
Philadelphia : Raven Publishers, 1996, 609-645.

[81] SAWYER M.
Enterovirus infections : diagnosis and treatment.
Current Opinion in Pediatrics, 2001, 13, 65-69.

[82] SAWYER M.
Enterovirus infections : diagnosis and treatment.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1999, 18, 1033-1040.

[83] SAWYER M., HOLLAND D., AINTABLIAN N., CONNOR J., KEYSER E., WAECKER N.
Pediatr. Infect. Dis. J., 1994, 13, 177-182.

[84] SELLS C., CARPENTIER R., RAY G.
Sequelae of central nervous system enterovirus infections.
N. Engl. J. Med., 1975, 293, 1-4.

[85] SHARPE A., FIELDS B.
Pathogenesis of viral infections.
N. Engl. J. Med., 1985, 312, 486-497.

[86] SHAW D., COHEN W.
Viral infections of the CNS in children : imaging features.
A.J.R., 1993, 160, 125-133.

[87] SRIRAM S., STEINMAN L.
Post infectious and post vaccinal encephalomyelitis.
Neurologic clinics, 1984, 2, 341-353.

[88] STRIKAS R., ANDERSON L., PARKER R.
Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enterovirus in the United States, 1970-1983.
The Journal of Infectious diseases, 1986, 153, 2, 346-351.

[89] SUN W., HUANG F., HUNG H.
Fatal enteroviral infection in a neonate.
Zhonghua Min Guo, 1993, 34, 492-495.

- [90] TARDIEU M.
Méningites et encéphalites virales aiguës de l'enfant.
Pédiatrie, 1987, 42, 675-680.
- [91] TARDIEU M.
Encéphalites virales aiguës.
Arch. Fr. Pédiatr., 1986, 43, 283-290.
- [92] TARDIEU M., DUSSAIX E., LEBON P., LANDRIEU P.
Etude prospective de 59 méningites virales de l'enfant.
Arch. Fr. Pédiatr., 1986, 43, 9-14.
- [93] The British Society for the Study of Infection.
Virus meningitis and encephalitis in 1979.
J. infect., 1980, 2, 379-383.
- [94] The Italian Guillain Barre Study Group.
The prognosis and main prognostic indicators of Guillain Barre syndrome.
Brain, 1996, 119, 2053-2061.
- [95] WADIA N., KATRAK S., MISRA V., WADIA P., MIYAMURA K., HASHIMOTO K.,
OGINO T., HIKIJI T., KONO R.
Polio-like motor paralysis associated with acute hemorrhagic conjunctivitis in an outbreak in
1981 in Bombay, India : clinical and serological study.
J. Infect. Dis., 1983, 147, 660-668.
- [96] WANG S., LIU C., TSENG H., WANG J., HUANG C., CHEN Y., YANG Y., LIN S.,
YEH T.
Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an
emphasis on neurological complications.
Clinical infectious diseases, 1999, 29, 184-190.
- [97] WATTRE P., LEROY O., DEWILDE A., THERY C.
Les infections à Coxsackie virus B en cardiologie. A propos de 66 observations.
Pathol. Biol., 1987, 35, 347-352.
- [98] WHITHLEY R.
Viral encephalitis.
N. Engl. J. Med., 1990, 323, 242-250.
- [99] WILDIN S., CHONMAITREE T.
The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management of viral
meningitis.
A.J.D.C., 1987, 141, 454-457.
- [100] WILFERT C., NUSSINOFF LEHRMAN S., KATZ S.
Enterovirus and meningitis.
Ped. Infect. Dis., 1983, 333-341.

[101] WILFERT C., THOMPSON R., SUNDER T., O'QUINN A., ZELER Y.,
BLASHARSH J.

Longitudinal assessment of children with enteroviral meningitis during the first three months of life.

Pediatrics, 1981,67, 811-815.

[102] WOLFGRAM L., ROSE N.

Coxsackievirus infection as a trigger of cardiac auto-immunity.

Immunol. Res., 1989,8, 61-80.

[103] YAN J., WANG J., LIU C., YANG H., SU I.

An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan 1998 : a comprehensive pathological, virological, and molecular study on a case of fulminant encephalitis.

Journal of Clinical Virology, 2000, 17, 13-22.

[104] YIN MURPHY M.

Acute hemorrhagic conjunctivitis.

Prog. Med. Virol., 1984, 29, 23-38.

TABLES DES MATIERES

I. INTRODUCTION	17
II. PREMIERE PARTIE : VIROLOGIE	19
1. CLASSIFICATION	20
1.1. Le genre Entérovirus	21
1.2. Le genre Rhinovirus	21
1.3. On trouve également parmi les picornaviridae des virus animaux et végétaux:	21
2. STRUCTURE DES ENTEROVIRUS	22
2.1. Structure génomique	22
2.2. Les protéines virales	23
2.2.1. Les protéines structurales	23
2.2.2. Les protéines non structurales	25
3. LA REPLICATION DES PICORNAVIRIDAE	25
3.1. Quelques généralités	25
3.1.1. Infection virales et cellules cibles	25
3.1.2. Les différents types d'interaction virus/cellules	26
3.2. Réplication des Picornaviridae	27
3.2.1. Première étape	27
3.2.2. Deuxième étape	28
3.2.3. Troisième étape	28
3.2.4. Quatrième étape	29
3.2.5. Cinquième étape	29
4. LA STRUCTURE ANTIGENIQUE	31
4.1. Homologie entre les virus d'un même genre	31
4.2. Les antigènes capsidaux	31
4.3. Les particules défectives interférentes	31
4.4. Application de ces notions dans le cadre du genre entérovirus	32
5. IMMUNITE INDUITE PAR LES PICORNAVIRIDAE	33
6. EPIDEMIOLOGIE	34
6.1. Le climat	34
6.2. L'âge	34

6.3. Les conditions socio économiques	35
6.4. Le sexe	35
6.5. Réservoir viral et mode de transmission	35
7. POUVOIR PATHOGENE DES PICORNAVIRIDAE	37
8. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ENTEROVIROSES	38
8.1. Isolement du virus	39
8.1.1. Prélèvement	39
8.1.2. Isolement des prélèvements	39
8.1.3. Identification	40
8.2. Technique de recherche des anticorps	40
8.2.1. Neutralisation	40
8.2.2. Fixation du complément	40
8.2.3. Méthode ELISA	40
8.3. Interprétation des sérologies	41
8.4. Techniques de biologie moléculaire	42
III. DEUXIEME PARTIE : CAS CLINIQUES	44
10. PATIENTS ET METHODES	45
11. DESCRIPTION DES CAS	45
2.2 Méningites aseptiques	45
2.2 Cas clinique n°1	52
2.3 Cas clinique n°2	54
2.4 Cas clinique n°3	57
2.5 Cas clinique n°4	60
2.6 Cas clinique n°5	63
2.7 Cas clinique n°6	65
IV. TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	67
1. ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX	68
1.1 Méningite aseptique	68
1.1.1 Epidémiologie	68
1.1.2 Clinique	69
1.1.3 Examens complémentaires	70
1.1.3.1 Biologie	70
1.1.3.2 Virologie	71

1.1.3.3 Autres examens complémentaires	71
1.1.4 Evolution	71
1.2.3. Encéphalite	72
1.2.1. Epidémiologie	72
1.2.2. Encéphalite aigue	73
1.2.2.1. Physiopathologie	73
1.2.2.2. Clinique	74
1.2.3. Encéphalite post infectieuse	75
1.2.3.1 Physiopathologie	75
1.2.3.2. Clinique	76
1.2.4. Examens complémentaires	77
1.2.4.1. Biologie	77
1.2.4.2. Virologie	78
1.2.4.3.1. Autres examens complémentaire	78
1.2.5. Evolution	79
1.3. Autre atteinte du système nerveux	80
1.3.1. Paralysie de type polio	80
1.3.2. La polyradiculonévrite	81
1.3.2.1. Epidémiologie	81
1.3.2.2. Clinique et évolution	82
1.3.2.3. Examen complémentaire	82
2. CAS PARTICULIER DU NOUVEAU NE	83
2.1. Epidémiologie	83
2.2. Physiopathologie	84
2.3. Clinique et évolution	84
3. AGAMMAGLOBULINEMIE	85
4. ATTEINTE CARDIAQUE	85
4.1. Epidémiologie et physiopathologie	86
4.2. Clinique	86
4.3. Paraclinique	87
4.3.1. Biologie	87
4.3.2. L'ECG et l'imagerie	87
4.3.3. Virologie	87
5. ATTEINTE MUSCULAIRE	87

6. ATTEINTE HEPATIQUE	88
7. ATTEINTE CUTANEO MUQUEUSE	89
8. TRAITEMENT SPECIFIQUE	89
9. CONDUITE A TENIR	91
V. CONCLUSION	93
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 151

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

TITRE : INFECTION A ENTEROVIRUS EN PEDIATRIE

RESUME :

Ce travail est une étude rétrospective concernant les infections à entérovirus en Pédiatrie. Nous avons recensé 21 cas de méningites aseptiques ces deux dernières années, et six complications plus graves d'infections à entérovirus.

En comparant nos données avec celle de la littérature nous rapportons les principales caractéristiques de ces infections. Les tableaux cliniques très divers rendent le diagnostic souvent difficile. La bénignité de ces infections ne doit pas cependant faire oublier que de graves évolutions peuvent survenir.

Le diagnostic repose sur les examens virologiques pour lequel la PCR est fréquemment utilisée.

Des traitements spécifiques sont encore à l'étude et le traitement symptomatique reste de rigueur.

MOTS-CLES :

Entérovirus ; Méningite aseptique ; Enfant ; Picornaviridae

JURY :

Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR

Monsieur le Professeur F. DENIS

Madame le Professeur A. LIENHARDT

Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX

Monsieur le Docteur P. GAUTRY

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité