

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE



ANNÉE 2008

THÈSE N° 3309 / 1

BILAN DES MÉNINGITES ET ENCÉPHALITES À ENTÉROVIRUS
DIAGNOSTIQUÉES EN 2005-2006 AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE LIMOGES



THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Février 2008 à Limoges

Par

Géraldine RIBIERRE

Née le 16 juin 1984 à Champigny-sur-marne

JURY

Madame S. ROGEZ, Professeur des universités.....Président du jury
Madame M.H. C O DET DE BOISSE, Docteur en pharmacie.....Membre du jury
Madame S. DELEBASSÉE-MEXMAIN, Maître de conférences.....Membre du jury
Madame A. LIENHARDT-ROUSSIE, Professeur des universités.....Membre du jury
Monsieur P. WEINBRECK, Professeur des universités.....Membre du jury

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE



ANNÉE 2008

THÈSE N°...3308

BILAN DES MÉNINGITES ET ENCÉPHALITES À ENTÉROVIRUS
DIAGNOSTIQUÉES EN 2005-2006 AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE LIMOGES

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Février 2008 à Limoges

Par

Géraldine RIBIERRE

Née le 16 juin 1984 à Champigny-sur-marne

JURY

Madame S. ROGEZ, Professeur des universités.....Président du jury
Madame M.H. C O DET DE BOISSE, Docteur en pharmacie.....Membre du jury
Madame S. DELEBASSÉE-MEXMAIN, Maître de conférences.....Membre du jury
Madame A. LIENHARDT-ROUSSIE, Professeur des universités.....Membre du jury
Monsieur P. WEINBRECK, Professeur des universités.....Membre du jury

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE



DOYEN DE LA FACULTÉ

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

□ PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALÉNIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE-CHIMIE MINÉRALE
DESMOULIERE Alexie	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE

□ MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUE, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSÉE Sylvie	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascale	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCE BIOLOGIQUE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE A LA THÉRAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylene	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHÉMATIQUES

□ PROFESSEUR CERTIFIÉ

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

REMERCIEMENTS

.....

Je remercie Madame le Professeur Sylvie Rogez de présider ce jury. Je vous prie d'accepter tous mes remerciements et ma reconnaissance pour votre aide dans l'élaboration de ma thèse et le temps que vous m'avez consacré.

Je remercie Madame Marie-Hélène Godet de Boisse : merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Je garderai un très bon souvenir de l'année passée en votre compagnie.

Je remercie Madame Sylvie Delebassée-Mexmain d'avoir accepté de juger mon travail et de participer à ce jury.

Je remercie Madame le Professeur Anne Lienhardt-Roussie d'avoir accepté d'être membre du jury et de nous avoir permis de réaliser cette étude.

Je remercie Monsieur le Professeur Pierre Weinbreck d'avoir accepté d'être membre du jury et de nous avoir permis de réaliser cette étude.

Je remercie particulièrement Matthieu pour sa patience et son soutien permanent.

Je remercie mes parents, ainsi qu'Emilie et Quentin pour leur soutien tout au long de mes études (et plus particulièrement au moment des partiels !....). Qu'ils soient assurés de ma reconnaissance et de mon affection.

Je remercie Monsieur Mignot et Monsieur Pasquier, ainsi que toute l'équipe de Saône, pour leur accueil et leur gentillesse. Merci de m'apprendre si bien ce beau métier.

Merci enfin à tous mes amis à qui je tiens énormément.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
ADNc : brin complémentaire d'acide désoxyribonucléique
AEG : altération de l'état général
ARN : acide ribonucléique
ARN - : brin d'acide ribonucléique négatif
ASAT : aspartate amino-transférase
CHU : centre hospitalier universitaire
CRP : C reactive-protein
ddATP : didéoxynucléotide adénosine triphosphate
ddCTP : didéoxynucléotide cytosine triphosphate
ddGTP : didéoxynucléotide guanine triphosphate
ddTTP : didéoxynucléotide thymine triphosphate
ECG : électrocardiogramme
ECP : effet cytopathogène
g/L : gramme par litre
G/L : giga par litre
Ig : immunoglobuline
InVS : institut national de veille sanitaire
IRES : internal ribosome entry site
IRM : imagerie à résonance magnétique
LCR : liquide céphalo-rachidien
mg/L : milligramme par litre

mL : millilitre

mm³ : millimètre cube

mmol/L : millimoles par litre

NCVP : non capsidic viral protein

nm : nanomètre

ORL : oto-rhino-laryngologie

P (P1, P2, P3) : préprotéine

PCR : « polymerase chain reaction » : réaction de polymérisation en chaîne

pH : potentiel hydrogène

PL : ponction lombaire

PNn : polynucléaires neutrophiles

RNC : région non codante

RPV : récepteur poliovirus

RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction

SNC : système nerveux central

Taq polymerase : polymérase issue d'une bactérie marine appelée *Thermophilus aquaticus*

UI/L : unité internationale par litre

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VP : viral protein

VPg : protéine du génome

VZV : virus de la varicelle et du zona

CMV : cytomégalovirus

PLAN

.....

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE : LES ENTÉROVIRUS

I. Généralités

- A. Définition
- B. Famille des Picornaviridae
- C. Historique
- D. Structure
- E. Épidémiologie et transmission
- F. Immunité
- G. Multiplication

II. Pouvoir pathogène et manifestations cliniques

- A. Physiopathologie
- B. Manifestations cliniques

III. Diagnostic

- A. Orientation
- B. Diagnostic virologique

IV. Prise en charge thérapeutique

- A. Thérapeutiques utilisables
- B. Molécules en développement pour le traitement des infections à entérovirus
- C. Prévention

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DES DOSSIERS

I. Étude épidémiologique

- A. Répartition selon l'âge
- B. Répartition selon le sexe
- C. Répartition mensuelle
- D. Durée d'hospitalisation

II. Bilan des signes cliniques

- A. Signes méningés
- B. Signes encéphalitiques
- C. Signes liés aux entérovirus
- D. Séquelles observées chez certains patients

III. Étude des résultats biologiques

- A. Cultures et typages
- B. Analyse sanguine
- C. Analyse du liquide céphalo-rachidien

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION

I. Épidémiologie

- A. Âge et sexe des patients
- B. Périodes et sérotypes

II. Clinique

- A. Les méningites
- B. Les encéphalites
- C. Autres signes cliniques provoqués par les entérovirus

III. Biologie

- A. Protéine C-réactive (CRP) et inflammation
- B. La ponction lombaire
- C. Diagnostic virologique

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

.....

Les infections méningées d'origine virale qui sont plus fréquentes que celles d'origine bactériennes, sont dues dans plus de 80% des cas documentés aux entérovirus.

Nous avons réalisé ici une étude rétrospective des cas de méningites et d'encéphalites à entérovirus au CHU de Limoges durant les années 2005 et 2006.

Les données épidémiologiques recueillies ont pu être comparées à celles d'institutions nationales ou à d'autres études effectuées en France et à l'étranger.

Les méningites et encéphalites à entérovirus peuvent prendre des aspects différents en fonction de l'âge du patient. Il nous est donc apparu opportun d'analyser les aspects cliniques et biologiques par classe d'âge ainsi que les conséquences sur la prise en charge des patients.

De plus, il est souvent bien difficile de différencier une méningite virale à entérovirus d'une méningite bactérienne et cela conduit parfois à des hospitalisations nombreuses et prolongées, à la mise en route de traitements antibiotiques et antiviraux empiriques et à la réalisation d'examens complémentaires importants.

Il nous est donc paru intéressant d'étudier dans quelle mesure les différents examens, et notamment les plus récents comme la PCR, permettent une orientation diagnostique efficace et une prise en charge optimale.

PREMIÈRE PARTIE

LES ENTÉROVIRUS

I. Généralités

A. Définition

Les entérovirus sont des **petits virus à ARN, sans enveloppe**. Ce sont des virus de la famille des Picornaviridae.

Dans les conditions naturelles, ces virus sont strictement **humains**.

Il s'agit des poliovirus, des **coxsackievirus**, des **échovirus** et des **entérovirus non groupés**. Aujourd'hui, il n'y a plus de virus poliomyélitiques en France.

Les entérovirus ont tous la même morphologie en microscopie électronique : ce sont des virus icosaédriques nus de 27 nm de diamètre.

Comme tous les virus nus, ce sont des virus **résistants** : les entérovirus persistent de quelques jours à cinq mois dans l'eau du robinet, la mer ou le sol, deux à trois mois dans les huîtres. Ils résistent mieux à la chloration et aux autres traitements des eaux que les bactéries.

Une nouvelle classification divise cet ensemble de virus en entérovirus A, B, C, D et poliovirus (4, 9, 14).

B. Famille des Picornaviridae

1. Introduction

La famille des Picornaviridae est l'une des plus grandes et des plus importantes familles de virus. Elle comprend environ 68 entérovirus (incluant les poliovirus) qui peuvent infecter l'ensemble du tractus digestif, le virus de l'hépatite A et plus de 100 rhinovirus qui peuvent causer des pathologies majeures (42).

2. Classification des Picornaviridae

Après de nombreux remaniements, on distingue aujourd'hui dans cette famille les genres : (25, 36)

- | | | |
|--|---|--|
| - Entérovirus | } | comprennant des virus pouvant être pathogènes pour l'homme |
| - Paréchovirus (2 sérotypes) | | |
| - Rhinovirus (environ 100 sérotypes ; principal genre infectant l'homme avec les entérovirus) | | |
| - Hépatovirus (1 sérotype = virus de l'hépatite A) | | |
| - Cardiovirus (virus de l'encéphalomyélite humaine de Vilyuisk) | | |
| - Kobuvirus (le virus Aichi serait à l'origine de gastro-entérites virales.) | | |
| - Aphovirus (virus de la fièvre aphteuse des bovins) | } | pathogènes uniquement pour les animaux |
| - Erbovirus | | |
| - Teschovirus | | |

Parmi les entérovirus :

- 68 sérotypes sont rencontrés chez l'homme
- 32 sérotypes sont rencontrés chez le singe et les mammifères domestiques

Les 5 sous-groupes humains des entérovirus : (10, 30)

- **Poliovirus 1, 2, 3**
⇒ Classe **C** de la nouvelle classification
- **Coxsackievirus A** : sérotypes 1 à 24 (le 23 étant un variant de l'échovirus type 9)
⇒ Classe **A**
- **Coxsackievirus B** : sérotypes 1 à 6 (plus volontiers responsables de myocardites et péricardites)
⇒ Classe **B**
- **Echovirus** (ECHO = Entéric Cytopathic Human Orphan) : sérotypes 1 à 33 (seulement 31 sérotypes car le 10 est un réovirus sérotype 1 et le 28 est un rhinovirus sérotype 1A)
⇒ Classe **C**
- **Entérovirus humains non classés** : sérotypes 68 à 71.
Remarque : le sérotype 72 est le virus de l'hépatite A
⇒ Classe **D**

C. Historique (9)

- La poliomyélite est une paralysie infantile connue depuis l'antiquité.
- Les premiers vaccins sont apparus en 1953 avec Jonas Salk (1914-1955). Ces vaccins sont fabriqués à partir d'un virus inactif. En 1961, Albert Sabin (1906-1993) développa un vaccin administrable par voie orale conçu à partir de virus de la poliomyélite atténués.
- Les entérovirus ont les mêmes caractéristiques physico-chimiques que les poliovirus, en particulier une grande résistance dans les milieux extérieurs. Ils ont été isolés à l'occasion d'études sur la poliomyélite car ils sont responsables de syndromes apparentés comportant notamment des manifestations neurologiques.
- En 1948, à Cocksackie (USA), Dalldorf et Sickles, en testant le pouvoir pathogène des poliovirus chez des rongeurs, ont mis en évidence des souches pathogènes pour les souriceaux nouveau-nés. Ils les ont appelés les coxsackievirus :
 - Les coxsackievirus A sont pathogènes pour les souriceaux quelle que soit la voie d'inoculation. Ils déterminent des paralysies flasques dues à une myosite généralisée.
 - Les coxsackievirus B sont pathogènes pour les souriceaux lorsqu'ils sont inoculés par voie cérébrale. Ils provoquent des paralysies spasmodiques avec encéphalite, myosite et myocardite.

- Par la suite, d'autres virus, ni poliovirus ni coxsackievirus, ont été décelés chez l'homme à partir de selles par leur effet cytopathogène. Ne trouvant pas de maladie à leur attribuer, on les a qualifiés d'orphelins et dénommés ECHOvirus (Enteric Cytopathogen Human Orphan).
- Les critères de différenciation (pouvoir pathogène pour le souriceau) étant apparus assez flous, les derniers entérovirus mis en évidence ont été désignés sous leur nom d'entérovirus et numérotés dans l'ordre de leur découverte. Ainsi, dans les années 80, les entérovirus 68 à 71 ont été découverts.
- La poliomyélite est aujourd'hui en voie d'éradication.

D. Structure

Comme leur nom l'évoque, les Picornaviridae sont de petits virus à ARN :

- *PICO* = très petit
- *RNA* = Ribonucleic acid

Ce sont des virus à capsid à symétrie cubique (icosaédrique), de petite taille (diamètre de 20 à 30nm), dépourvus d'enveloppe (9, 36).

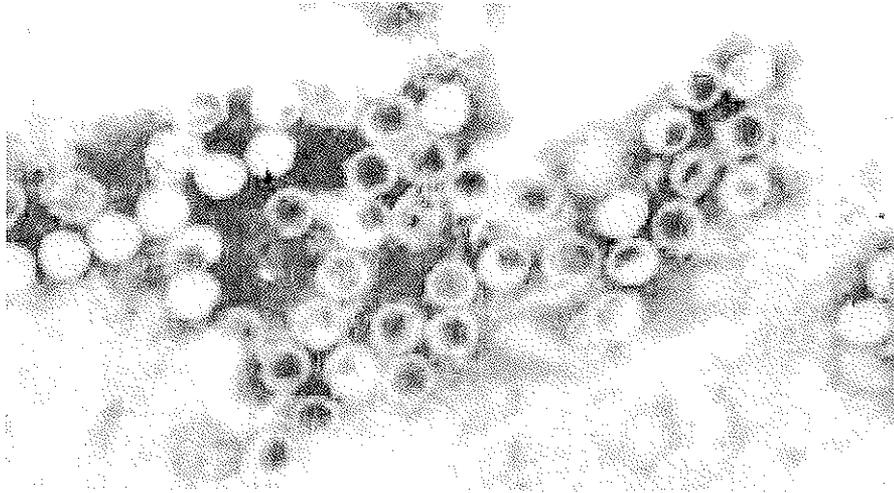


Figure 1 – Entérovirus au microscope électronique (36)

1. Structure génomique (13, 25, 36)

Le génome comprend une molécule d'ARN monocaténaire de polarité positive, linéaire, et infectieuse.

Cet ARN comprend environ 7500 nucléotides.

Cet ARN viral contient une **longue phase ouverte de lecture** encadrée par deux **régions non codantes en 5' et 3'** (25).

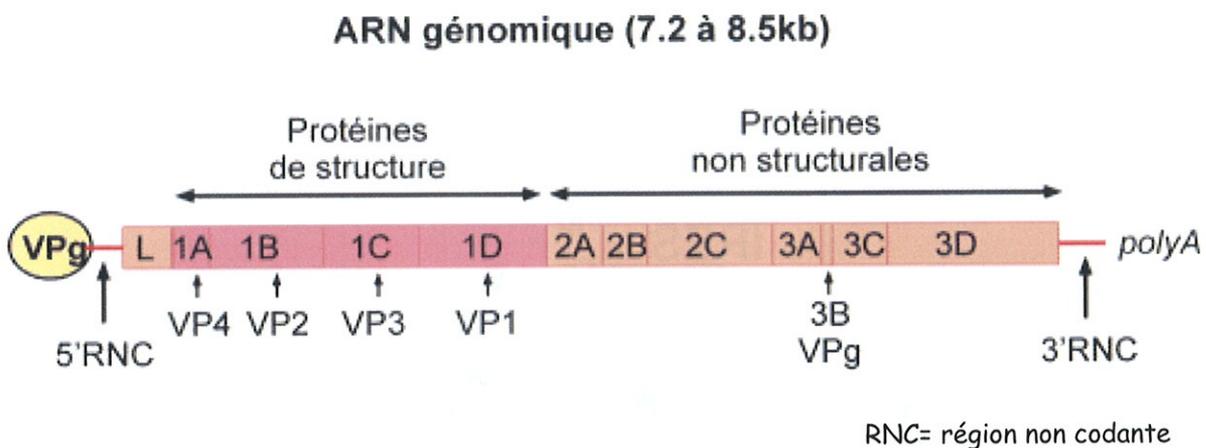


Figure 2 - ARN simple brin de polarité positive des Picornaviridae (36)

L'organisation génomique est similaire pour l'ensemble des Picornaviridae.



Figure 3 - Organisation génomique des entérovirus

- La **région 5' non codante** d'une longueur de 711 à 750 nucléotides :
 - est conservée parmi les différents types d'entérovirus (sauf pour les échovirus 22 et 23 qui sont génétiquement et immunologiquement différents). Cette propriété est utilisée pour effectuer le diagnostic de l'ensemble des entérovirus par PCR.
 - est importante pour la multiplication virale (traduction et encapsidation) et la virulence.
 - comprend une structure secondaire dénommée Internal Ribosome Entry Site (IRES) qui est le site d'entrée du ribosome. En effet, cet ARN positif est directement traduit en protéine et le ribosome se fixe ici.

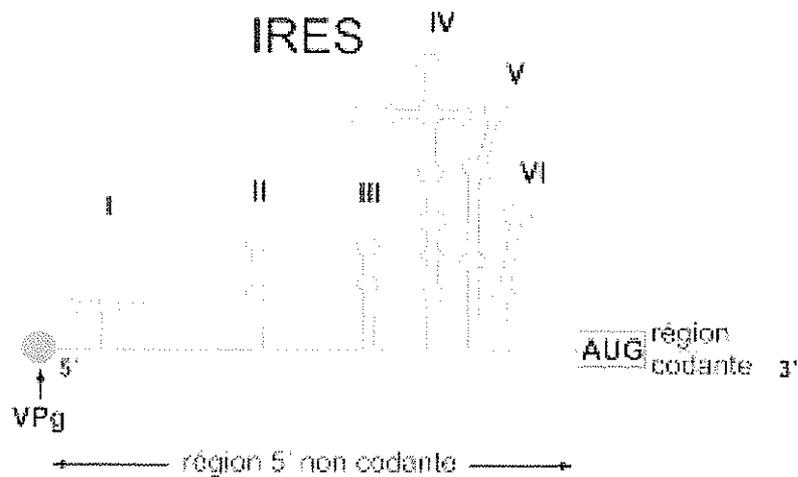


Figure 4 – Structure secondaire IRES (36)

La région 5' non codante est traduite en un grand polypeptide qui est ensuite clivé en plusieurs petites protéines.

- La **longue phase ouverte de lecture** de 6600 nucléotides est la région de l'ARN viral codant pour une longue polyprotéine d'environ 2100 à 2400 acides aminés, qui subira un processus de maturation par clivages protéolytiques successifs permettant la production des différentes protéines virales structurales et non structurales.

Il y a un seul cadre de lecture, il n'y aura donc qu'un seul polypeptide synthétisé.

- La **région 3' non codante** (50 à 100 nucléotides) est importante pour la synthèse du brin complémentaire (ARN-) et intervient donc dans la réplication virale.

Les deux extrémités du génome sont modifiées par :

- une liaison covalente à une petite protéine, **VPg**, à l'**extrémité 5'**. Cette protéine intervient dans la réplication.
- un **ARN polyadénylé** à l'**extrémité 3'**, qui sera directement traduit en protéine (36).

2. Les protéines virales

L'ARN viral code donc pour une polyprotéine initiale clivée en 3 pré-protéines appelées P1, P2 et P3 (17).

- Les protéines structurales : (13)

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 et VP4 qu'au moment de la maturation du virion. Les protéines majeures (VP1, VP2, VP3) ont une taille comparable d'environ 200 à 300 acides aminés. La protéine VP4 est plus petite (environ 100 acides aminés).

Les protéines structurales ont de multiples rôles :

- formation de la capsid du virion
- protection de l'ARN viral vis à vis des nucléases
- reconnaissance du récepteur cellulaire
- induction de la réponse immunitaire de l'hôte : elles sont la cible des anticorps neutralisants.

Elles permettent la classification des entérovirus. En effet, elles possèdent 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 coxsackievirus B provoquent

une méningite aseptique dans 90% des cas contre 4% pour les échovirus 18, 24 et 25.

- Les protéines non structurales : (13)

Elles sont codées du côté 3' du cadre ouvert de lecture, dans les régions P2 et P3.

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 pré-protéine 3 donne naissance à :

- la protéine VPg,
- la protéine 3C qui est une protéase,
- la protéine 3D qui est une polymérase.

3. La structure antigénique (13, 16, 25)

- Les variations antigéniques et génétiques sont très importantes chez les entérovirus; seulement 5% du génome est commun aux différents sous-groupes.

Les antigènes capsidaux :

- **antigènes de la capside du virion** : il en existe quatre : VP1, VP2, VP3 et VP4.

Cette dernière protéine serait associée directement à l'infectivité de la particule. Elle constitue le ligand du virus qui va se fixer sur un récepteur de la membrane cellulaire. Elle interviendrait également indirectement dans la fixation des anticorps neutralisants qui sont fixés directement sur VP1.

- **antigènes de la procapside** : ils sont constitués par des polypeptides intermédiaires. Ils interviennent dans la maturation de la capside car les procapsides contiennent VP0, VP1 et VP3.

Les antigènes de la capside permettent de distinguer trois sérotypes désignés 1, 2 et 3. Il n'y a pas d'antigène commun de genre.

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

- Les variations antigéniques et génétiques ont pour conséquences une identification immunologique des souches de plus en plus difficile (10 à 20% des souches ne sont plus identifiables) et une différenciation entre les souches de poliovirus sauvages et vaccinales de plus en plus difficile.

La capside virale porte les déterminants antigéniques permettant l'identification de tous les sérotypes connus à l'aide d'immun-sérums neutralisants.

Il n'existe pas de déterminants antigéniques communs à toutes les souches d'entérovirus. Certains types échappent encore à la détection.

On identifie par séroneutralisation vingt-trois coxsackievirus A, six coxsackievirus B, vingt-huit échovirus et quatre entérovirus numérotés 68 à 71. Des réactions croisées hétérotypiques peuvent se rencontrer entre différents sérotypes de coxsackievirus A, B ou échovirus. Certaines souches possèdent une hémagglutinine agglutinant les globules rouges humains, propriété qui peut se perdre en culture cellulaire.

Nouvelle classification :

De plus en plus fréquemment le typage des souches ne permet pas une identification précise des entérovirus du fait de la variation antigénique des souches. Seule l'analyse moléculaire pourrait permettre de relier un entérovirus à un sous-groupe génétique, A, B, C et D, donné.

E. Épidémiologie et transmission

Les entérovirus sont **stables**, dans le milieu extérieur et le tube digestif. Ils résistent aux pH acides, à l'acidité gastrique. Leur comportement vis-à-vis des pH acides permet de différencier les rhinovirus, très rapidement inactivés à pH 6 et les entérovirus.

Les entérovirus sont détruits par les oxydants, le formol, la β -propionolactone et les UV.

L'homme est l'unique réservoir du virus et l'enfant est le vecteur essentiel de la diffusion des infections.

Ils peuvent se multiplier sur toute la hauteur de la muqueuse du tube digestif, de la gorge à l'intestin. Ils sont éliminés en grande quantité dans les selles pendant plusieurs semaines après l'infection et sont excrétés dans l'environnement notamment dans les sols et les eaux de surface. On retrouve ainsi les différents sérotypes en circulation dans les eaux collectées des collectivités ce qui fait de son élimination un problème de santé publique.

La transmission s'effectue généralement d'homme à homme, on a une **contamination fécale-orale indirecte**, par l'intermédiaire des mains, d'objets ou d'aliments souillés. C'est essentiellement par contamination fécale-orale que se propagent les entérovirus.

Ces virus, qui se multiplient dans la gorge, peuvent également être projetés par la toux et donner lieu à une **contamination respiratoire directe** (coxsackievirus A 21 et entérovirus 70) et des **conjonctivites** (entérovirus 70).

Cependant, ils résistent beaucoup mieux et plus longtemps dans les excréments que dans les sécrétions respiratoires (42).

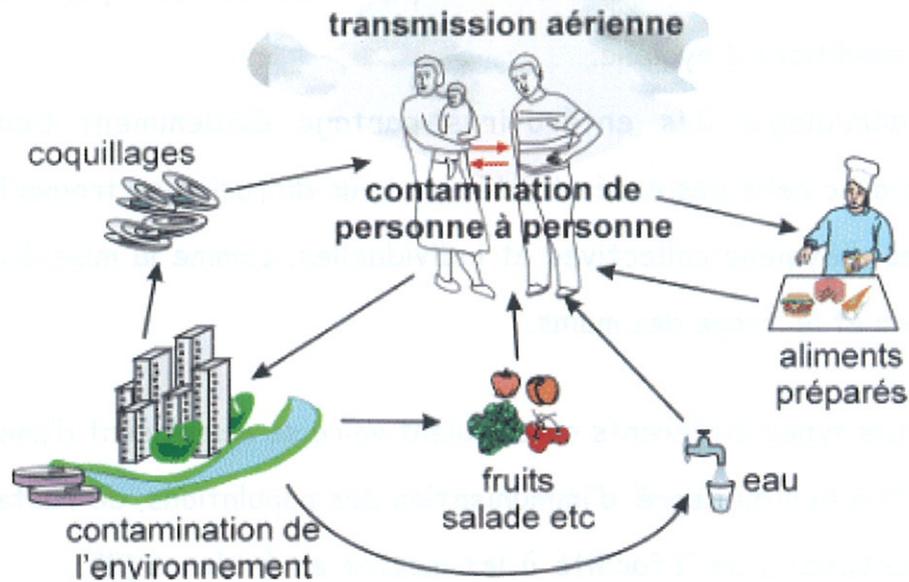


Figure 5 - Transmission des entérovirus (36)

La dissémination par le système sanguin est indubitable. Le virus diffuse vers les organes cibles où il se multiplie ensuite.

On peut connaître certains facteurs déterminant le tropisme des différents entérovirus, par exemple, la prédilection des coxsackievirus B pour un muscle ou des entérovirus 70 pour la conjonctive (42).

Dans les régions à climat tempéré et à haut niveau sanitaire, on observe les épidémies en **été/automne** (de mai à octobre) tandis que dans les pays où le climat est tropical, on retrouve le virus toute l'année.

D'autres facteurs ont une influence sur la survenue d'infections à entérovirus comme l'**âge** (l'entérovirus affecte tout particulièrement les enfants et les nourrissons), le **niveau socio-économique** (les études montrent que plus celui-ci est bas, plus les enfants s'infectent tôt), ou encore le **sexe** du patient qui semble également avoir son importance (plus de garçons seraient touchés).

La circulation des entérovirus est la plus dense dans les pays surpeuplés à mauvaises conditions d'hygiène.

L'épidémiologie des entérovirus partage évidemment beaucoup de caractères avec celle des entérobactéries. Leur diffusion se trouve limitée par les mesures d'hygiène collectives et individuelles, comme la mise à disposition d'eau propre et le lavage des mains.

Plusieurs types différents co-circulent voire se remplacent d'une année sur l'autre en fonction du **degré d'immunisation** des populations, de **facteurs liés à l'hôte et au virus** et de la **facilité à les mettre en évidence** (25).

La période d'incubation est de une à deux semaines dans le cas d'une infection à entérovirus systémique mais peut être de seulement un ou deux jours lors d'une conjonctivite ou d'une maladie respiratoire.

F. Immunité

L'immunité est spécifique à chaque type et est durable. L'immunité humorale semble être relativement plus importante dans la protection et la guérison des infections à Picornavirus que pour la plupart des autres familles virales.

L'infection périnatale a tendance à ne produire aucune maladie ou des symptômes respiratoires ou gastro-intestinaux doux chez le nouveau-né qui possède l'anticorps maternel. Mais, ceux qui n'ont pas l'anticorps peuvent voir se développer la maladie. En particulier, les enfants qui ont une défaillance congénitale en cellule-béta, peuvent contracter des infections disséminées chroniques à entérovirus (42).

Les **anticorps sériques neutralisants** 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 sériques neutralisants sont le reflet assez fidèle du degré de protection d'un sujet.

Les **immunoglobulines A**, au niveau des muqueuses oropharyngées ou intestinales, jouent également un rôle important au niveau de l'état de l'immunité (30).

Les étapes de l'immunité induite par les entérovirus : (30)

Lors de la primo-infection, il y a apparition d'anticorps dans la fraction des immunoglobulines M. Puis, il y aura synthèse d'immunoglobuline G. Lors de l'infection, il y aura apparition d'anticorps fixant le complément. Ils sont d'apparition plus tardives que les anticorps sériques neutralisants et ne durent que six mois à un an.

G. Multiplication

Au début de l'étude de la reproduction virale, les poliovirus étaient les virus préférés pour l'analyse de la multiplication de l'ARN viral. Ils seront un modèle pour les Picornavirus en général (42).

La plupart des entérovirus se multiplient en culture de cellules : les trois poliovirus, certains coxsackie A, les six coxsackie B et la trentaine d'échovirus.

La multiplication de ces virus à ARN est intra-cytoplasmique. Elle donne un effet cytopathogène (ECP) qui est le même pour tous les entérovirus : une vaste inclusion cytoplasmique éosinophile repousse et aplatit le noyau contre le bord de la cellule.

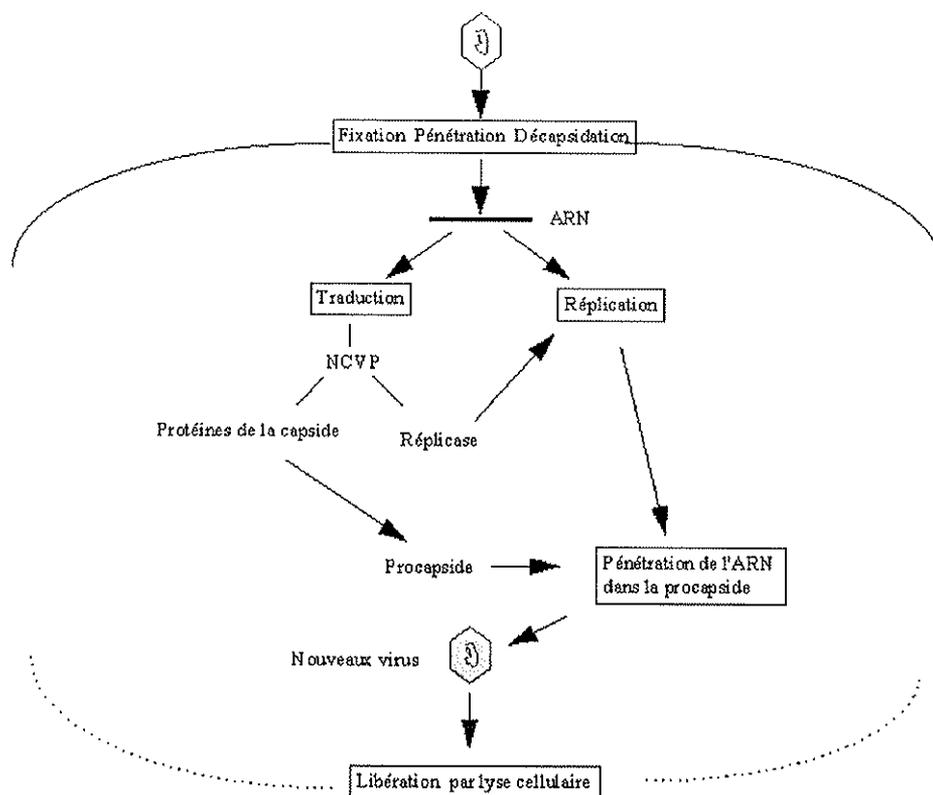


Figure 6 - Multiplication des entérovirus (9)

Le cycle de multiplication se déroule totalement dans le cytoplasme. Les virus se fixent sur des récepteurs cellulaires puis sont adsorbés à l'intérieur de la cellule et décapsidés.

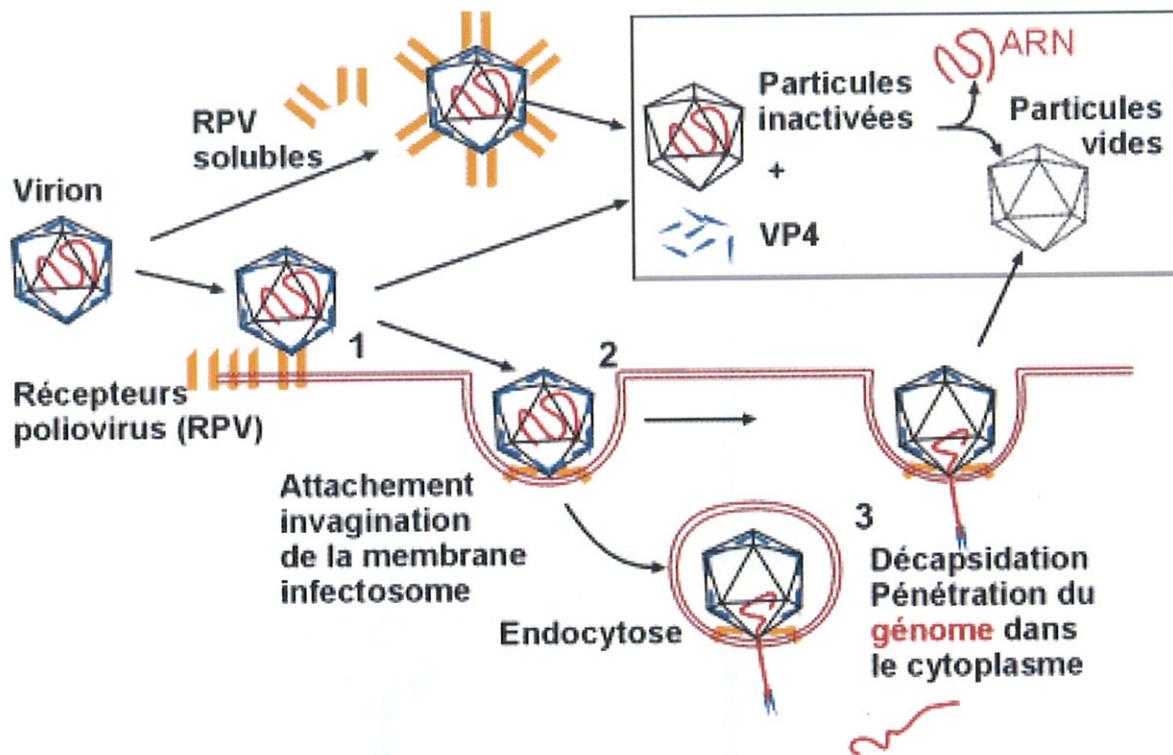


Figure 7 - Attachement, pénétration, décapsulation (36)

L'ARN viral positif se comporte alors comme un ARN messager monocistronique et se trouve traduit en une protéine précurseur géante (NCVP pour Non Capsidic Viral Protein). Cette protéine géante est clivée par les protéases cellulaires d'abord, puis par la protéase virale en protéine de la capsid, VP 1, 2, 3 4 (pour Viral Protein), en protéine du génome (VPg) et en ARN polymérase virale ou réplacase. Cette réplacase synthétise des brins négatifs d'ARN complémentaire de l'ARN viral qui servent de matrice pour la synthèse de brins positifs.

Certains de ces néo-ARN serviront d'ARN messager, les autres, s'associant à la VPg, constitueront le génome des nouveaux virus. Les protéines virales VP s'assemblent en pro-capside où s'insinuent les ARN viraux pour donner les nouvelles particules virales qui sont libérées par lyse cellulaire (9).

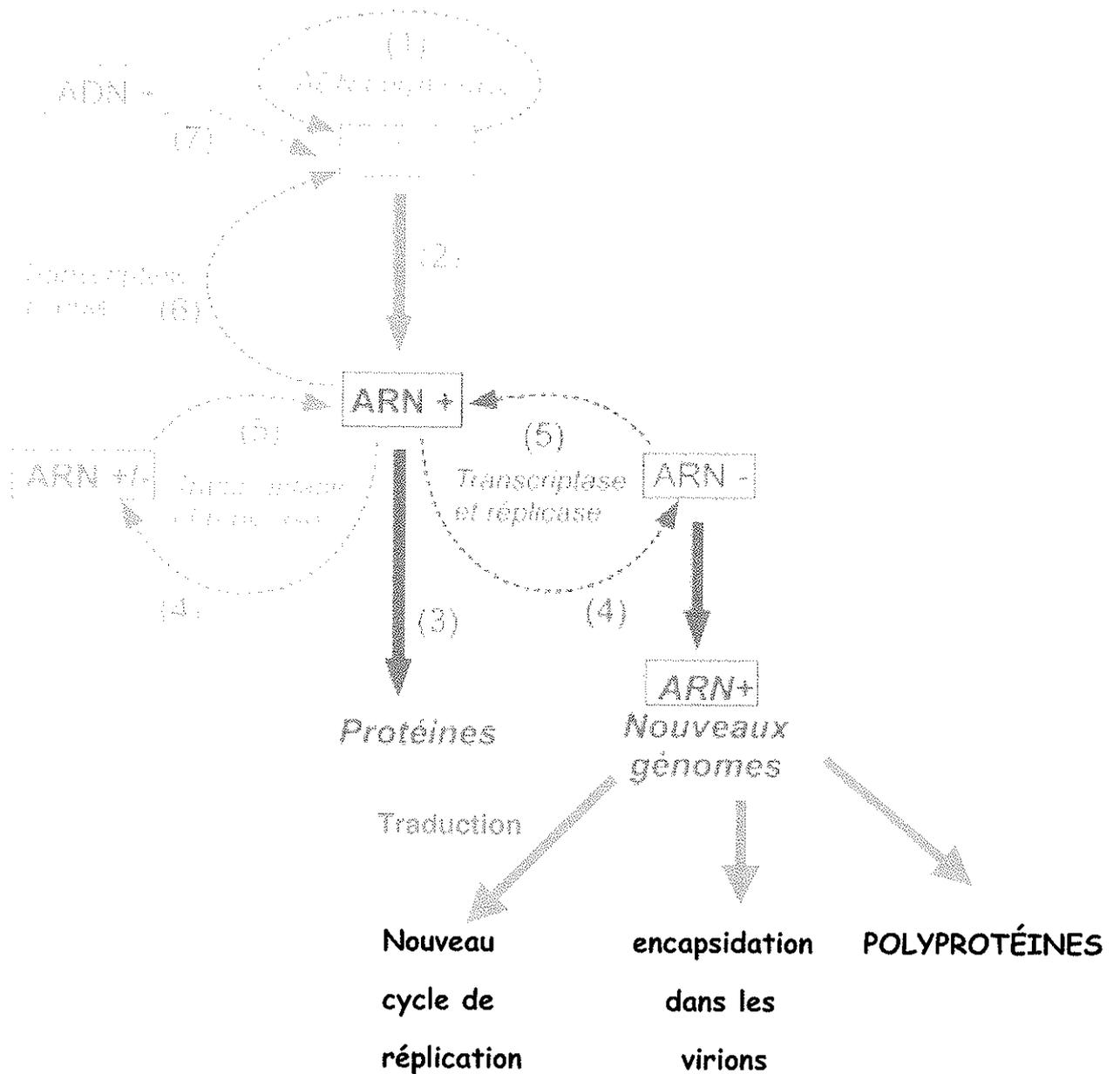


Figure 8 - Réplication du génome à l'intérieur du cytoplasme et encapsidation (36)

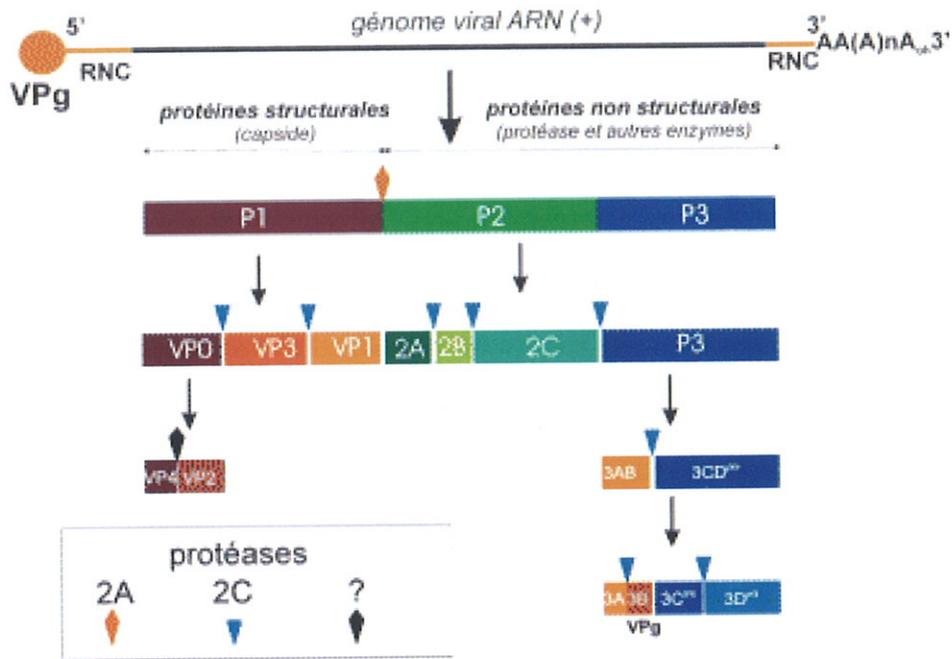


Figure 9 - Synthèse et maturation protéique (36)

Pour résumer, un cycle infectieux complet commence par l'attachement du virus aux récepteurs cellulaires suivi de la pénétration dans la cellule et de la décapsidation du virus. Les polyprotéines sont ensuite synthétisées et répliquées jusqu'à l'assemblage de la capsid. Le cycle se termine par la libération et l'encapsidation des virions. Leur libération se fait en général par la lyse des cellules après un cycle de sept à huit heures.

II. Pouvoir pathogène et manifestations cliniques

Dans l'immense majorité des cas, les entérovirus donnent des infections inapparentes, asymptomatiques, qui ne dépassent guère le tube digestif. Les infections à expression clinique sont l'exception, et résultent pour la plupart d'une diffusion du virus dans l'organisme, d'une maladie généralisée avec virémie.

Les infections à entérovirus sont dominées par le **neurotropisme** des poliovirus, cependant, n'importe quel organe peut être touché.

À cause de la large circulation et de la longue excrétion des entérovirus, des critères diagnostiques précis sont nécessaires pour pouvoir leur attribuer un rôle diagnostique.

A. Physiopathologie

❖ La porte d'entrée est habituellement la voie orale. La multiplication initiale s'observe dans le tissu lymphoïde de l'oropharynx puis l'entérovirus suit le tractus intestinal et se multiplie probablement au niveau des cellules M des plaques de Peyer environ un à trois jours après l'ingestion.

De là, il passe dans le sang et se multiplie dans les cellules du système réticulo-endothélial (ganglions, rate, foie, moelle osseuse...) (10, 30).

C'est alors qu'il occasionne une faible virémie souvent non détectable. La plupart du temps, l'infection s'arrête à ce stade infraclinique car la réplication virale cesse ou est bien contenue par le système immunitaire de l'hôte. Environ 60% des infections sont infracliniques (21).

Toutefois, dans quelques cas, la virémie est plus importante et elle donne lieu à une symptomatologie clinique souvent non spécifique. Suite à cette virémie, le virus atteint différents organes cibles : le système nerveux central, les méninges (échovirus), le cœur (coxsackievirus B...), la conjonctive, la peau, les muscles et on pourra observer dans les tissus des lésions de nécrose et d'inflammation. L'intensité des lésions dépend du titre de virus (25, 30).

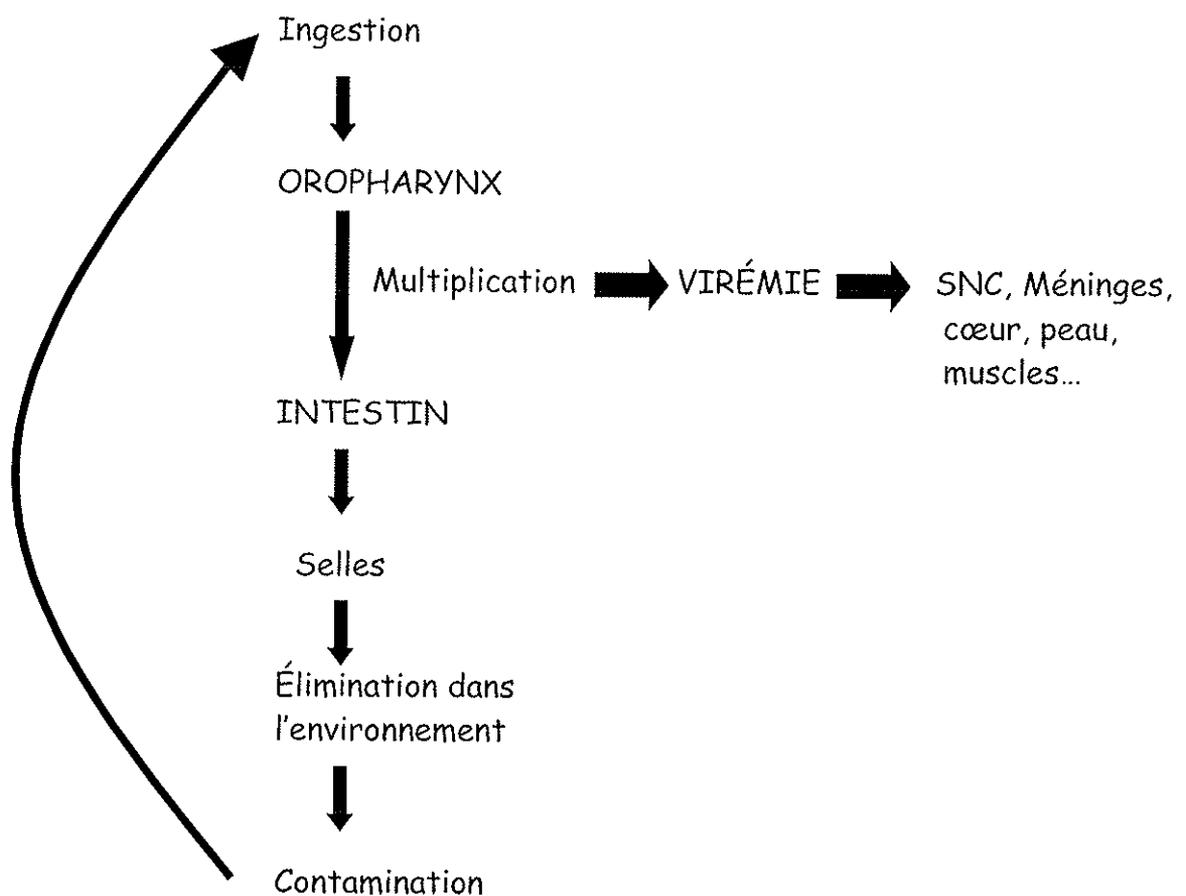


Figure 10 - Physiopathologie des infections à entérovirus

Au total, l'incubation clinique peut varier de sept à quatorze jours, avec des extrêmes de deux à trente-cinq jours.

Une fois dans l'organe cible et l'apparition des signes cliniques, le virus disparaît de l'oropharynx (où il peut rester trois à quatre semaines au maximum) mais il peut poursuivre sa multiplication intestinale encore plusieurs semaines (cinq à six semaines).

L'infection entraîne la sécrétion d'anticorps circulants neutralisants protecteurs uniquement contre le sérotype responsable (25).

Les anticorps apparaissent en même temps que les signes cliniques et sont généralement détectables dans le sang. Toutefois, leur présence n'est pas constante notamment dans les méningites (10).

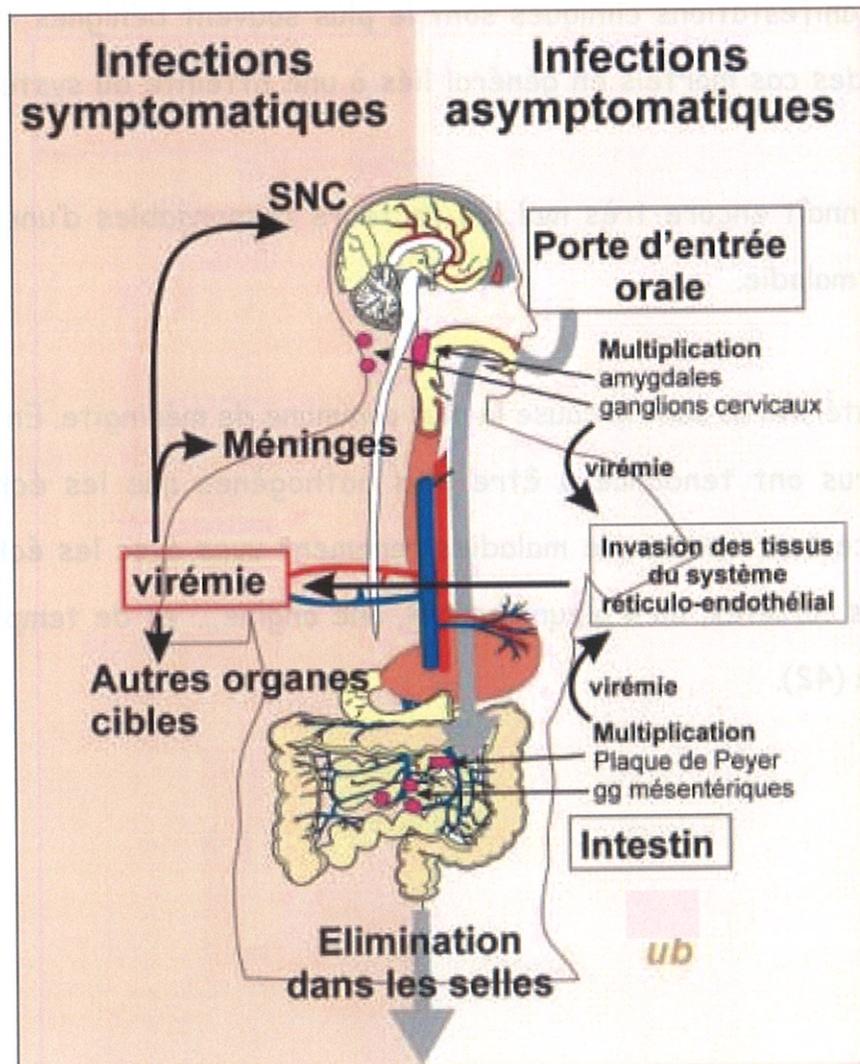


Figure 11 - Physiopathologie des infections à entérovirus (36)

B. Manifestations cliniques

Les infections à entérovirus sont souvent asymptomatiques. Cependant, les entérovirus sont aussi responsables d'une pathologie variée, souvent non spécifique.

Dans la majorité des cas, il est impossible de diagnostiquer, à partir de la clinique seule, une entérovirose et de suspecter un sérotype particulier.

Ceci est d'autant plus difficile qu'il existe une grande multiplicité et variabilité des sérotypes.

Les manifestations cliniques sont le plus souvent bénignes mais on peut rencontrer des cas mortels en général liés à une atteinte du système nerveux central.

On connaît encore très mal les facteurs responsables d'une expression sévère de la maladie.

Les entérovirus sont la cause la plus commune de méningite. En général, les coxsackievirus ont tendance à être plus pathogènes que les échovirus ; ils causent un certain nombre de maladies rarement vues avec les échovirus, par exemple, des cardites, un « pleurodynia », une angine,... et de temps en temps, une paralysie (42).

□ Signes non spécifiques : (9,25)

Ces virus sont impliqués dans des infections variées telles que des éruptions maculo-papuleuses et parfois vésiculaires, des rhino-pharyngites, des infections de la sphère ORL et parfois des infections respiratoires, des diarrhées, des fièvres isolées, des gastro-entérites, des conjonctivites, des rashes, des syndromes grippaux, des paralysies périphériques, des encéphalites et surtout des méningites lymphocytaires qui surviennent sur le mode épidémique.

Les infections sévères non spécifiques se rencontrent essentiellement chez les immunodéprimés et chez les nouveau-nés, donnant des infections disséminées avec nécrose hépatique, méningo-encéphalite, myocardite, péricardite, mortelles. Les sujets atteints d'agammaglobulinémie congénitale peuvent présenter des infections sévères et chroniques, dominées par des tableaux neurologiques.

Toutes ces manifestations peuvent être dues à de très nombreux sérotypes. Le contexte épidémique est souvent une aide au diagnostic.

Rappelons dans ce cadre qu'une éruption fébrile chez une femme enceinte, si elle peut être due à un entérovirus, doit d'abord faire éliminer une infection rubéolique (statut immunitaire, dosage des IgM anti-rubéole...).

□ Symptômes spécifiques : (25)

Les coxsackievirus A peuvent être responsables d'herpangines, d'éruptions cutanées, d'un syndrome main-pied-bouche (principalement le coxsackievirus A16) et de conjonctivites hémorragiques.

Les coxsackievirus B peuvent être responsables de myocardites (pour les coxsackievirus B1 à B5), de péricardites (pour les coxsackievirus B1 à B5 également), de pleurodynies, d'hépatites et ils pourraient être à l'origine d'un diabète juvénile.

L'exanthème de Boston est un signe spécifique qui peut être associé aux échovirus et particulièrement à l'échovirus 16.

Les entérovirus 68 à 71 sont associés à des conjonctivites hémorragiques (entérovirus 70), des bronchiolites (entérovirus 68), des paralysies et à un syndrome main-pied-bouche (entérovirus 71).

Chez le nouveau-né, les coxsackievirus et les échovirus sont parfois responsables de graves infections généralisées polyviscérales (9).

En pratique courante, deux remarques doivent être notées :

- La possibilité de lésions vésiculaires associant fièvre et dysphagie, due aux coxsackievirus A peut faire évoquer de façon trompeuse une infection herpétique.
- D'autre part, la pleurodynie ou maladie de Bornholm (coxsackievirus B), caractérisée par une douleur thoracique voire abdominale d'apparition brutale fait évoquer de nombreux autres diagnostics et n'oriente pas toujours, chez un adulte en particulier, vers une pathologie infectieuse. L'existence d'une fièvre et le contexte épidémique peuvent aider au diagnostic, en même temps que des prélèvements appropriés.

Tableaux récapitulants les symptômes dûs aux entérovirus non poliomyélitiques :

MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES	VIRUS
NEUROLOGIQUES Méningites Paralysies Méningoencéphalites Syndrome de Guillain Barré	La plupart des entérovirus Poliovirus 1,2,3 ; entérovirus 70,71 ; coxsackievirus A7, coxsackievirus B (sans séquelles) Échovirus ;... Coxsackievirus A
CARDIAQUES et MUSCULAIRES Myocardites Péricardites Pleurodynies	Coxsackievirus B1-B5 ; certains coxsackievirus A et échovirus Coxsackievirus B1-B5 Coxsackievirus B (maladie de Bornholm = atteinte pulmonaire)
PEAU et MUQUEUSES Herpangine Syndrome main-pied-bouche Exanthème maculopapulaire Éruptions cutanéomuqueuses	Coxsackievirus A Coxsackievirus A9, A16 ; entérovirus 71 ;... Échovirus 9 et 16 (exanthème de Boston) ; certains entérovirus Coxsackievirus A
RESPIRATOIRES Infections respiratoires Bronchiolites	Coxsackievirus A21, A24 ; échovirus 11, 20 ; coxsackievirus B ;... Entérovirus 68
OCULAIRES Conjonctivites hémorragiques aiguës	Enterovirus 70 ; coxsackievirus A24
NÉONATALES Cardites, encéphalites, hépatites	Coxsackievirus B ; échovirus 11 ; Coxsackievirus A
FOIE et SYSTÈME DIGESTIF Hépatites Diarrhées	Coxsackievirus B Coxsackievirus A
Fièvre isolée	Coxsackievirus A

Tableau 1 - Syndromes causés par les entérovirus non poliomyélitiques (9, 42)

1. Les manifestations neurologiques

Les entérovirus présentent un neurotropisme évident avec toutefois des variations selon le sérotype en cause (24). Le plus généralement, les entérovirus impliqués sont les échovirus 3, 4, 6, 7, 9, 11, 16, 30, les coxsackievirus A7, A9, B1-6 et l'entérovirus 71 (42).

Méningite lymphocytaire de l'enfant et de l'adulte

Les entérovirus sont l'étiologie la plus fréquente (80% à 95%) des méningites lymphocytaires.

De nombreux sérotypes peuvent donner des méningites avec toutefois une prépondérance des échovirus 3, 4, 6, 7, 9, 11, 16 et 30 des coxsackievirus A7, A9, B 1-6 et des entérovirus 71 pour les plus fréquents) (36).

Ces méningites lymphocytaires à entérovirus surviennent principalement en été et à l'automne (36).

Elles se renouvellent généralement tous les deux-trois ans dans les collectivités d'enfants ou d'adolescents.

On observe classiquement un tableau de méningite aiguë aseptique avec cliniquement un **syndrome méningé** isolé ou accompagné de signes pouvant suggérer l'origine virale de l'infection (myalgies, exanthèmes fugaces) (21).

Syndrome méningé : (8)

Le syndrome méningé est lié à une irritation pathologique des enveloppes méningées (arachnoïdes et pie-mère) et du LCR. Il s'accompagne constamment de modifications biologiques du LCR.

Les signes fonctionnels du syndrome méningé :

- **Les céphalées** constituent le signe le plus évocateur, le plus constant et le plus précoce. Intenses, diffuses (elles prédominent parfois en région frontale), violentes, continues avec des paroxysmes, insomniantes, exagérées par le bruit (phonophobie), la lumière (photophobie), les mouvements et l'examen clinique, non calmées par les antalgiques habituels, elles s'accompagnent de rachialgies et d'une hyperesthésie cutanée diffuse.
- **Les vomissements** sont plus inconstants mais précoces, faciles, en jets, sans rapport avec les repas, provoqués par les changements de position.
- **La constipation** inconstante constitue le troisième élément du trépied méningitique.

Les signes physiques du syndrome méningé :

- **La raideur méningée** constitue une contracture de défense des muscles paravertébraux en rapport avec la douleur secondaire à l'inflammation des méninges. Douleuruse et permanente, elle est parfois évidente avec une attitude particulière de sujet couché en chien de fusil (dos tourné à la lumière, tête en arrière, membres demi-fléchis). Toute tentative de la flexion progressive de la tête entraîne une résistance invincible et douloureuse. Les mouvements de rotation et de latéralité sont possibles mais augmentent la céphalée.

- Différentes manœuvres confirment la raideur méningée ou la révèlent dans les formes frustres :

- **signe de Kernig :**

Le signe de Kernig est caractérisé par une limitation de l'élévation des membres inférieurs et une impossibilité de fléchir les cuisses sans fléchir les genoux lorsqu'on met le malade en position assise ou lorsqu'on élève les deux membres inférieurs du malade couché.

- **Signe de la nuque de Brudzinski :**

Le signe de Brudzinski est caractérisé par une flexion involontaire des membres inférieurs à la flexion forcée de la nuque. L'hyperflexion de la cuisse entraîne de l'autre côté soit une flexion (si le membre inférieur était en extension), soit une extension (si le membre inférieur était en flexion).

- Signes d'accompagnement : l'irritation méningée peut entraîner des signes pyramidaux sous forme d'une vivacité des réflexes ostéotendineux.

Diagnostic étiologique :

- Le syndrome méningé reconnu, le problème est de différencier l'hémorragie méningée d'une méningite.

Une hémorragie méningée débute brutalement et n'est pas associée à une hyperthermie (possible élévation thermique à 38°C après quelques heures).

Une méningite débute moins brutalement et est associée à une fièvre à 39°-40°C avec frissons, sueurs et myalgies, ainsi qu'à d'autres signes infectieux : diarrhées, rhino-pharyngite, rash cutané. Il y a une notion d'épidémie. Le caractère fébrile du syndrome méningé est souvent évident sauf en cas de prise d'antipyrétique qui masque l'élévation de la température. Parfois une autre cause de fièvre est associée : pneumopathie, foyer ORL (sinusite, otite) qui constitue la porte d'entrée de la méningite.

En règle générale, les méningites lymphocytaires régressent sans séquelle. Certaines séquelles peuvent toutefois s'observer comme des **myalgies diffuses** ou une **fatigabilité persistante** pendant plusieurs mois.

Dans le cas des patients présentant une agammaglobulinémie, des formes chroniques de méningo-encéphalite ont été observées (36).

Il peut également y avoir des complications comme :

- une **encéphalite** à entérovirus, qui est relativement rare
- une **paralysie flasque isolée** (entérovirus 70 et 71, coxsackievirus A7) (36).

Chez le **nourrisson**, la guérison n'est pas spontanée et le diagnostic est rendu difficile par des signes cliniques peu évocateurs.

Si l'examen du LCR retrouve une quantité de lymphocytes supérieure à la normale même de façon minime, il faut alors évoquer une méningite à entérovirus.

L'évolution reste plus incertaine que chez les enfants plus âgés ; certaines études auraient retrouvé des difficultés d'apprentissage, une surdité et d'autres séquelles chez les enfants de moins d'un an (36).

□ *Encéphalites* : (8, 10, 25 et 31)

Les **encéphalites** sont rares. Là aussi de nombreux sérotypes ont été impliqués : entérovirus 71, coxsackievirus A9, B3, B5, B6... et échovirus. Elles posent d'abord le problème du diagnostic différentiel avec les herpès simplex. Rappelons que toute encéphalite aiguë primitive fébrile du sujet sain doit être a priori considérée comme herpétique et le traitement par aciclovir débuté sans retard, en même temps que les recherches étiologiques sont entreprises.

Des cas sporadiques d'encéphalites à entérovirus sont décrits. Leur évolution est incertaine, allant de la guérison aux séquelles neurologiques et même parfois jusqu'au décès.

Le syndrome encéphalitique peut s'associer au syndrome méningé (méningo-encéphalite) ou survenir de façon isolée. Il résulte de l'inflammation de l'encéphale et se traduit par des signes de dysfonctionnement du système nerveux central associant :

- **des troubles de conscience** allant de simples troubles de vigilance au coma profond,
- **des crises convulsives** focalisées ou généralisées, parfois un état de mal de pronostic péjoratif,
- **des signes de focalisation** : mono- ou hémiparésie, paralysie des nerfs crâniens, mouvements anormaux (tremblements, myoclonies),
- **des troubles du comportement**,
- **des troubles neurovégétatifs** : irrégularité du pouls, de la tension artérielle, de la température.

L'association de troubles de conscience et de signes de focalisation dans un contexte d'état fébrile n'est pas systématiquement la traduction d'une encéphalite et peut être liée à d'autres étiologies (état de mal fébrile, thrombophlébite cérébrale).

D'autres atteintes moins habituelles sont décrites. Parmi celles-ci, on retrouve des cas très rares d'ataxie, des syndromes de Guillain-Barré, et des atteintes des nerfs crâniens. De plus, certaines études montreraient un lien entre les entérovirus et la sclérose latérale amyotrophique.

□ *Paralysies :*

Avant l'apparition de la vaccination, les poliovirus étaient les principaux responsables des cas de paralysie.

La poliomyélite antérieure aiguë a aujourd'hui disparu de la plupart des pays du monde. Cependant, de nombreux cas persistent encore dans les pays en voie de développement et dans certaines régions touchées par la guerre et ont même tendance à augmenter ce qui fait craindre une resurgence des les pays développés.

La plupart des entérovirus peuvent provoquer des méningites. Ces dernières régressent spontanément dans 95% des cas. Cependant, elles peuvent évoluer vers des paralysies qui sont parfois définitives.

Ces paralysies sont causées en générale plutôt par les entérovirus 70 et 71, les coxsackievirus A7 et les coxsackievirus B. Les paralysies occasionnées par un coxsackievirus B sont pratiquement toujours sans séquelle.

Lors de la découverte des coxsackievirus, on a remarqué chez le souriceau une paralysie flasque avec les coxsackievirus A et une paralysie spasmodique avec les coxsackievirus B.

Des études ont depuis mis en évidence une paralysie flasque isolée avec les entérovirus 70 et 71 et le coxsackievirus A7 (36).

La possibilité d'une poliomyélite doit être d'emblée envisagée et ces cas doivent être notifiés (25).

□ *Cas particuliers des atteintes neurologiques dues à l'entérovirus 71 :*

L'entérovirus 71 est connu comme étant l'un des deux virus responsables du syndrome pied-main-bouche et des herpangines. Jusqu'en 1975, ces infections étaient reconnues comme bénignes et guérissaient sans séquelle. Pourtant, depuis 1975, plusieurs épidémies à entérovirus 71 ont été marquées par la survenue, quelques jours après l'apparition d'un syndrome pied-main-bouche, d'atteintes neurologiques sévères (méningites aseptiques, encéphalites, rhombencéphalites, paralysies flasques aiguës), d'œdèmes, d'hémorragies pulmonaires et de myocardites (7, 27, 32).

La plus importante des épidémies est celle qui toucha Taiwan en 1998. Sur les 129106 cas de syndrome pied-main-bouche rapportés, 405 cas sévères (0,31%) ont été suivis de telles complications responsables de nombreuses séquelles neurologiques et du décès de 78 patients. Parmi les 405 patients ayant présenté des complications, 19,2% sont décédés et la majorité (91%) étaient des enfants de moins de cinq ans (7, 32).

2. Les manifestations cardiaques et musculaires (36, 42)

Les entérovirus sont une cause importante de cardites à tout âge, particulièrement chez les adolescents et les jeunes hommes. Les coxsackievirus B et, à un moindre degré, d'autres entérovirus comme les coxsackievirus A4 et A16 et les échovirus 9 et 22 ont été directement incriminés grâce à l'antigène viral et/ ou à l'ARN viral au niveau du myocarde et du péricarde.

Les troubles peuvent être principalement des myocardites, des péricardites (les myocardites et les péricardites s'observent principalement avec les coxsackievirus B1 à B5) ou des cardiomyopathies chroniques caractérisées par un cœur complètement dilaté. La mort est rare. Cependant, les aggravations se produisent dans 20% des cas.

La pleurodynie :

Elle est également connue sous le nom de maladie de Bornholm et s'observe principalement avec les coxsackievirus B1 à B5.

Elle est caractérisée par un début brusque avec des douleurs importantes à la base du thorax pouvant inhiber la respiration. La douleur peut s'étendre à l'abdomen.

Elle est souvent accompagnée de myalgies s'accompagnant de dureté musculaire et quelquefois de la présence de nodules, de céphalées et d'hyperthermie.

Évolution :

La myalgie épidémique est quelquefois à l'origine de complications touchant l'appareil pulmonaire ainsi que les plèvres.

Quelquefois, elle atteint le péricarde et l'oreille interne, en provoquant des otites moyennes. Une encéphalite est parfois observée.

3. Atteintes cutanéomuqueuses

Comme il a été vu précédemment, les atteintes cutanéomuqueuses peuvent se manifester, avec les entérovirus, sous forme d'un syndrome main-pied-bouche, d'herpangines, d'éruptions cutanées et d'exanthèmes.

Syndrome main-pied-bouche : (36)

Il est observé avec les coxsackievirus A9 et A16 et est caractérisé par des maculovésicules au niveau des pieds, des mains et de la bouche. Ces maculovésicules sont des vésicules grisâtres, ovalaires, cernées d'un liseré rouge.

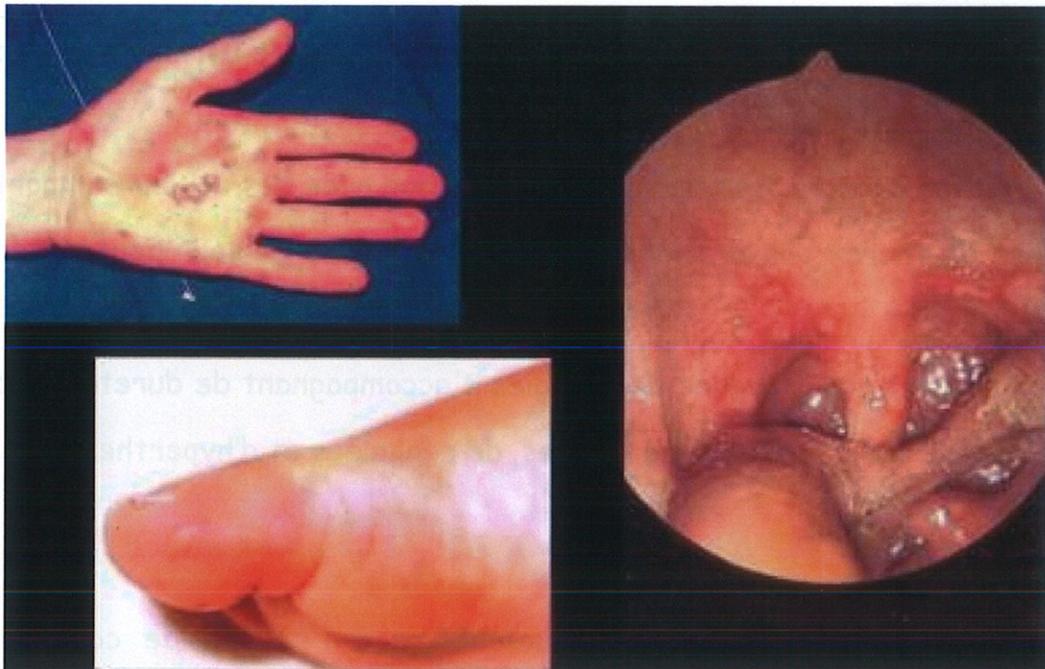


Figure 12 - Syndrome main-pied-bouche

Herpangine : (36)

Elle est observée avec les coxsackievirus A2 à A10 principalement, mais également avec des coxsackievirus B et des échovirus.

On peut observer un énanthème rouge franc de la partie postérieure du voile du palais, des piliers antérieurs des amygdales et de la luette, parsemé de vésicules claires entourées d'une auréole inflammatoire.

Cette "angine" s'accompagne d'exanthèmes, souvent peu marqués, faisant poser un diagnostic différentiel avec l'herpès mais aussi le syndrome main-pied-bouche. Le coxsackievirus A9 peut déclencher une pustulose exanthématique.

Éruptions cutanées :

Elles sont observées avec des coxsackievirus A.

Exanthèmes maculopapulaires :

Ils sont observés avec les échovirus 9 et 16 ainsi qu'avec certains entérovirus.

L'exanthème maculopapulaire provoqué par l'échovirus 16 est appelé « exanthème de Boston ».

4. Manifestations respiratoires (8, 31)

Les entérovirus donnent des atteintes respiratoires hautes caractérisées par un syndrome fébrile, un coryza et une pharyngite parfois associée à des vomissements et de la diarrhée.

Ces rhinopharyngites peuvent également être observées lors de méningites aseptiques, d'exanthèmes ou de tout autre entérovirose. Leur particularité est de survenir plutôt en été ou en automne. Plus rarement, les entérovirus sont responsables de bronchites et de pneumopathies interstitielles.

5. Atteintes oculaires (42)

En dehors des cas de conjonctivites associées aux entéroviroses, on peut retenir des cas de conjonctivites aiguës hémorragiques survenant par épidémies. L'entérovirus 70 et le coxsackievirus A24 ont été décrits comme responsables de ces atteintes oculaires souvent isolées.

La caractéristique de cette affection est une incubation courte de 24 à 48 heures et l'atteinte prédominante des adultes par rapport aux enfants.

Bien que l'évolution se fasse le plus souvent vers la guérison en 7 à 10 jours, des cas de complications neurologiques ont été observés (paralysie faciale, paralysie des membres, encéphalites).

On peut citer également la survenue d'un cas de chorioretinite suite à une méningite chez un enfant.

6. Manifestations hépatiques et digestives (8, 15)

❖ Les hépatites rencontrées chez l'adulte comme chez l'enfant ont été principalement rapportées aux coxsackievirus B.

Dans le cas particulier des nouveaux-nés, cette atteinte est généralement très sévère. Elle débute par un ictère survenant dans un contexte d'altération de l'état général. Rapidement l'évolution se fait vers une insuffisance hépatocellulaire sévère avec chute du taux de prothrombine et thrombopénie profonde. À ce stade, plus de la moitié des nouveaux-nés décèdent. Parmi les autres, certains vont développer une fibrose du foie et une insuffisance hépatique chronique. L'examen anatomopathologique retrouve des lésions de nécrose hépatique.

L'entérovirus 72 qui est le virus de l'hépatite A est maintenant classé dans le genre héparnavirus de la famille des Picornavirus.

❖ Les patients souffrant d'une entérovirose présentent parfois une gastroentérite aiguë en début d'infection. Ces symptômes digestifs sont bien souvent transitoires. Les recherches menées n'ont cependant pas démontré le rôle étiologique des entérovirus dans les épisodes de diarrhées aiguës. Il est d'autant plus difficile d'incriminer les entérovirus lors d'épidémies de gastroentérites que la recherche virale n'est pas systématique.

7. Les infections néonatales (42)

Les entérovirus peuvent infecter les bébés avant (contamination transplacentaire) mais également après la naissance (contamination par la mère lors de l'accouchement ou contamination nosocomiale).

Les coxsackievirus B et certains entérovirus, notamment de type 11, peuvent produire des infections fulminantes qui sont souvent fatales. Ces infections se manifestent de deux manières principalement :

- syndrome encéphalomyocardique provoqué par le coxsackievirus B : on constate chez le bébé des tachycardies et des anomalies de l'ECG accompagnées par d'autres signes d'infections systémiques comme des manifestations méningoencéphalitiques.
- syndrome ictéro-hémorragique provoqué principalement par l'échovirus 11 et moins fréquemment par d'autres échovirus : le bébé est léthargique et s'alimente peu. Il développe ensuite une jaunisse suivie d'hémorragies abondantes, de troubles hépatiques et de problèmes rénaux. La mort peut alors survenir dans les jours qui suivent.

8. Les autres pathologies (15, 25)

- Néphrite aiguë ou chronique qui pourraient faire suite à des entéroviroses
- Arthrites survenant au cours d'infections à entérovirus
- Syndrome mononucléosique
- Orchites ayant compliqué quelques infections à coxsackievirus A et B.
- Syndrome de sécrétion inappropriée de vasopressine (SIADH)
- Un cas d'isolement d'entérovirus dans les cellules thyroïdiennes d'un patient atteint de maladie de Grave.
- Infections chroniques :

L'étude de la responsabilité des entérovirus dans la genèse de certaines infections chroniques est un domaine en plein développement. Bien qu'il soit prématuré d'en tirer des conduites pratiques et des conclusions définitives, les techniques d'amplification génique et d'hybridation *in situ*, ont permis de démontrer la présence du génome des entérovirus dans les biopsies musculaires de patients atteints de pathologies musculaires chroniques, dans des biopsies du muscle cardiaque de patients souffrant de cardiomyopathie dilatée ou de myocardiopathie chronique... De même, leur rôle est fortement suspecté dans des tableaux de péricardites récurrentes, de paralysies récurrentes et dans la genèse de certains diabètes insulino-dépendants. L'hypothèse selon laquelle le coxsackievirus B pourrait jouer un rôle dans le processus inflammatoire des îlots de Langerhans dans les cas de diabètes insulino-dépendants du jeune patient n'a pas encore été prouvé.

<p><i>Signes méningés</i></p>	<p>Hyperthermie Raideur de la nuque Vomissements Constipation Céphalées Photophobie, phonophobie</p>
<p><i>Signes encéphalitiques</i></p>	<p>Troubles du comportement (confusions, hallucinations, désorientations, troubles phasiques, syndrome cérébelleux,...) Convulsions Paralysies Troubles de la conscience (Perte de connaissance, malaise, altération de la vigilance)</p>
<p><i>Signes liés aux entérovirus</i></p>	<p>Éruptions cutanées Diarrhées Problèmes pulmonaires Signes ORL Signes cardiaques (endocardite) Altération de l'état général</p>
<p><i>Signes infectieux</i></p>	<p>Myalgies Syndrome pseudo-grippal ...</p>

Tableau 2 – Tableau récapitulant les principaux signes cliniques

III. Diagnostic

A. Orientation

1. Analyse du sang

Rappel des valeurs normales : (6)

Leucocytes :	4 - 10 G/L
Polynucléaires neutrophiles :	2 - 7,5 G/L
Lymphocytes :	2 - 4 G/L
Protéine C-réactive (CRP)	inférieure à 6 mg/L
Glucose :	3,9 - 5,3 mmol/L
ASAT :	4 - 40 UI/L
Plaquettes :	150 - 400 G/L
Hémoglobine :	130 - 170 g/L chez l'homme
	et : 120 - 150 g/L chez la femme

Dans le cas d'une méningite à entérovirus : (8)

- la vitesse de sédimentation est un peu élevée,
- la leuconéutropénie classique est parfois remplacée par une discrète hyperleucocytose au début,
- On note volontiers une inversion de formule ou un syndrome mononucléosique,
- Il peut y avoir également une cytolyse hépatique.

2. Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR montre généralement une formule lymphocytaire mais dans certains cas de prélèvements très précoces (moins de 48 heures après le début des signes cliniques), on peut trouver une polynucléose rendant d'autant plus difficile le diagnostic de méningite virale et justifiant parfois la mise en route d'un traitement antibiotique empirique (21).

Rappel des valeurs normales : (6)

Protéines :	0,15 - 0,3 g/L
Glucose :	à interpréter en fonction de la glycémie
Chlorure :	120 - 130 mmol/L

Dans le cas d'une méningite à entérovirus : (8, 21)

- Le LCR est clair et hypertendu.
- Le nombre d'éléments peut être très variable allant d'une cinquantaine à plus d'un millier.
- La glycorachie est classiquement normale (une hypoglycorachie modérée est parfois observée dans les méningites ourliennes (= manifestations neurologiques des oreillons). Le rapport glycorachie sur glycémie est supérieur ou égal à 5.
- La protéinorachie est souvent modérément augmentée, sans dépasser 1g/L.
- La chlorurachie est généralement normale.
- Une prédominance de polynucléaires neutrophiles est possible au début,
- puis, nette prédominance lymphocytaire.

L'évolution est bénigne et ne justifie aucun contrôle du liquide céphalo-rachidien.

3. Autre outil : l'interféron alpha

C'est une protéine aux propriétés anti-virales qui peut-être produite par les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes en réponse à une infection virale. On peut le mesurer dans le sérum, le liquide céphalo-rachidien et le liquide amniotique. Une mesure d'interféron alpha dans le LCR doit s'accompagner d'un dosage en parallèle d'interféron sérique avant d'être interprétée.

C'est un marqueur d'orientation d'une étiologie virale, mais il n'est pas spécifique car il est augmenté également dans les méningites bactériennes (24).

B. Diagnostic virologique

1. Diagnostic direct

a) Prélèvements

Précoces, dès le début des signes, les prélèvements doivent être associés pour augmenter les chances d'isolement du virus et pouvoir interpréter les résultats (25).

Ce prélèvement peut se faire dans le liquide céphalo-rachidien, le sang, les tissus, les selles, les urines ou encore au niveau de la gorge.

En plus des prélèvements de liquide céphalo-rachidien, les prélèvements de gorge et de selles sont privilégiés puisque la gorge est la porte d'entrée des entérovirus et le virus est excrété dans les selles jusqu'à plusieurs semaines après l'infection (contamination oro-fécale). La gorge est donc le site où ils pourront être mis en évidence le plus tôt et un prélèvement de selles peut permettre de diagnostiquer un entérovirus même à la fin de l'infection.

Toutefois la recherche au niveau des fécès ou de la gorge est discutée par certains. En effet, il peut s'agir d'une infection asymptomatique à entérovirus concomitante d'une autre infection, d'autant plus que le virus peut rester dans les selles durant plusieurs semaines (30).

Il faut noter que les charges virales sont plus élevées dans les prélèvements de gorge et de selles que dans le LCR des méningites à entérovirus. Aussi, en cas de méningite, les trois doivent être réalisés (13).

b) Culture virale

La culture cellulaire était la technique diagnostique la plus utilisée avant l'utilisation de la PCR.

Il existe de nombreuses lignées cellulaires disponibles en routine permettant l'isolement des entérovirus.

Au laboratoire de virologie de Limoges, les entérovirus sont cultivés essentiellement sur des **cellules diploïdes** : les **MRC5**. Les MRC5 sont des fibroblastes humains. Ils servent à la culture de nombreux virus : Herpes simplex type 1 et 2, VZV, CMV, rhinovirus, entérovirus et adénovirus notamment.

Les entérovirus peuvent également être cultivés sur deux types de **cellules de lignée continue**. Il s'agit de cellules transformées, immortelles. Elles peuvent provenir de tissus d'origine humaine, simienne ou d'autres espèces (chien, bovins,...). Au laboratoire de virologie de Limoges, deux types de cellules de lignée continue peuvent servir à l'isolement des entérovirus : les **Hep 2** et les **HeLa**. Les Hep 2 sont issues de carcinome du larynx. Ces cellules sont également utilisées pour la culture des virus respiratoires et des adénovirus. Les HeLa ont

été isolées d'une patiente atteinte d'un carcinome du col de l'utérus : Helen Lane. Sur ces deux derniers types de cellules, les entérovirus poussent moins bien que sur les MRC5.

Certains types de coxsackievirus A (sérotypes 1 à 6) ne sont pas isolables sur lignées cellulaires et ne peuvent être isolés que par inoculation à des souriceaux nouveau-nés (ce qui n'est plus guère pratiquée) (24).

Pour cultiver les entérovirus, on procède à une culture non orientée. Après avoir mis en contact le prélèvement avec les cellules, on regarde la culture chaque jour au microscope en guettant un effet cytopathogène. 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 deux-trois jours à plus de huit jours. Ces virus sont lytiques, ils vont donc lyser les MRC5 et se propager dans toutes les cellules. Classiquement, l'effet cytopathogène se manifeste par des cellules arrondies mais non ballonisées (à la différence des herpèsvirus) et ces cellules se détachent de la nappe cellulaire. Les cellules deviennent réfringentes. D'autres fois, l'effet cytopathogène se manifeste par l'apparition de cellules qui semblent en voie de lyse. La coloration permet de visualiser une inclusion cytoplasmique refoulant le noyau à la périphérie de la cellule, classiquement sous forme de petites billes ou virgules.

Pour différencier les entérovirus des rhinovirus, on utilisera le test de pH acide : les entérovirus résistent à pH = 3 alors que les rhinovirus sont détruits. On met donc le virus en présence d'acide et on le remet ensuite en culture. Si le virus pousse, il s'agit d'un entérovirus.

Pour déterminer le type d'entérovirus, on fait un typage moléculaire. L'utilisation du pool d'anticorps de Melnick ne se fait plus depuis épuisement des stocks. On utilise aujourd'hui la biologie moléculaire seulement.

Les entérovirus sont des virus à ARN. La réaction de PCR (Polymerase Chain Reaction) sera donc précédée d'une étape de transcription inverse ("reverse transcription" ou RT).

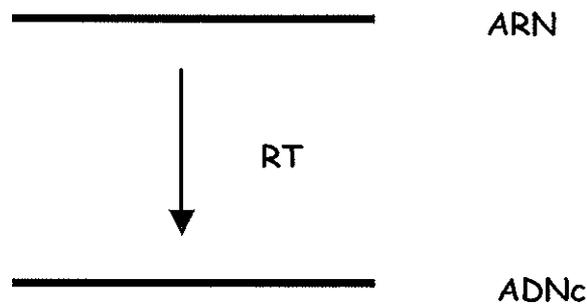


Figure 13 - Étape de transcription inverse

La quantité d'ADN complémentaire (ADNc) obtenue est faible, on aura donc recours à des techniques d'amplification génique. On amplifie cet ADNc grâce à la PCR.

La réaction de polymérisation en chaîne ou PCR est une technique d'ampification génique, afin de détecter les virus, sans culture. Elle a été mise au point par Kary Mullis en 1985.

Principe :

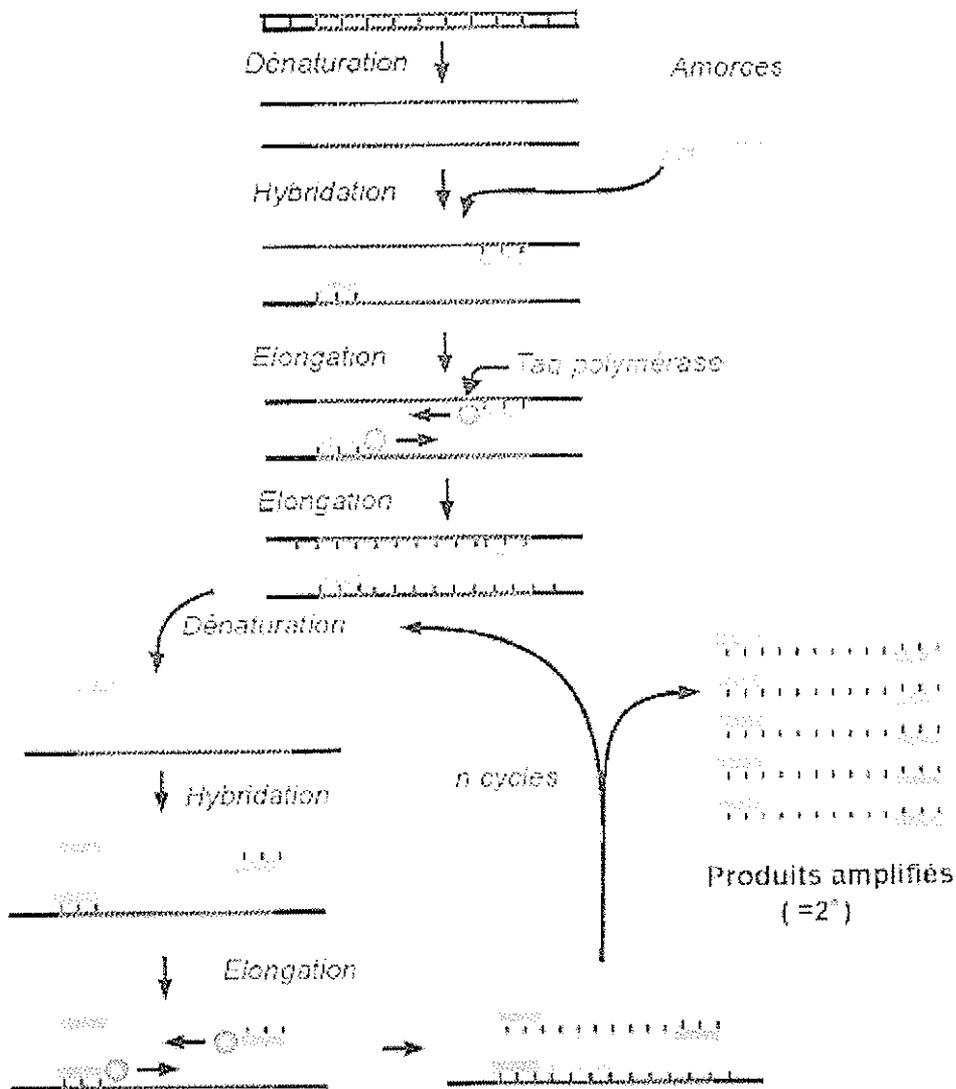


Figure 14 - Principe de la réaction de PCR (24)

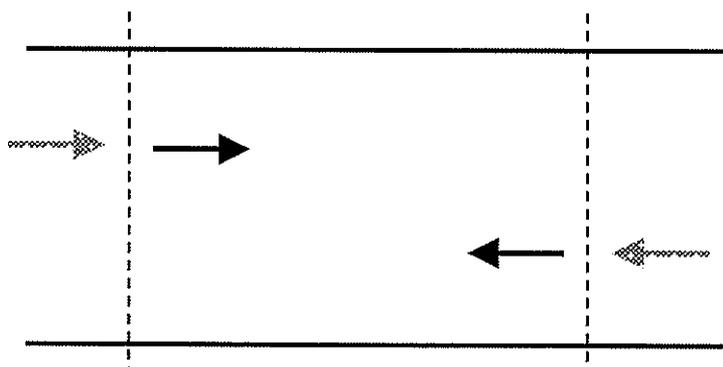
Elle comporte 20 à 40 cycles d'amplification exponentielle d'un ADN cible, chaque cycle se décomposant en trois étapes : (22, 25, 41)

- dénaturation de l'ADN par la chaleur à 95°C ;
- hybridation avec deux amorces de 10 à 20 nucléotides encadrant la région à amplifier. Pour la culture des entérovirus, on prend une amorce dégénérée qui reconnaîtra le plus de séquences virales possibles.

- **polymérisation** rapide grâce à une enzyme thermostable active à 72°C (dont le prototype est la Taq polymérase dérivée d'une bactérie marine, *Thermophilus aquaticus*).

La réaction s'effectue dans un bloc chauffant programmable ou thermocycleur permettant des changements très rapide de températures. Au terme de la réaction, le fragment amplifié peut être visualisé directement sur gel (sa taille est déterminée par la position des deux amorces) ou être détectée à l'aide d'une sonde marquée, ce qui accroît encore la sensibilité de la technique (amplification du signal) (25).

Après cette première PCR, on fait une PCR nichée : cela consiste à faire suivre une première série de cycles de PCR par une seconde utilisant des amorces situées à l'intérieur du premier fragment amplifié. Cette double amplification accroît encore la sensibilité de la technique.



- ❖ **Am 1** = Amorce dégénérée qui sert à faire une première PCR
- **Am 2** = deuxième amorce, issue de la première PCR

Figure 15 - Principe d'une PCR nichée

Les séquences obtenues sont amplifiées par une PCR de séquence.

La réaction de séquence est une PCR au cours de laquelle on ajoute des didéoxynucléotides (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) marqués par un fluorochrome au mélange réactionnel habituel. La polymérase synthétise l'ADN en utilisant au hasard soit les déoxynucléotides, soit les didéoxynucléotides. Chaque fois qu'un didéoxynucléotide est incorporé dans la chaîne d'ADN, l'élongation de la chaîne s'arrête, car ces molécules ne permettent pas la liaison phospho-diester suivante. Les séquenceurs automatiques permettent la détection automatique du fluorochrome sur ces fragments d'ADN, par électrophorèse. La séquence obtenue est ensuite comparée à une séquence de référence connue grâce à un logiciel (23).

c) Biologie moléculaire

La réaction se fait dans ce cas directement sur le produit pathogène.

La recherche du génome viral se fait par une technique de RT-PCR. Les amorces et les sondes de détection sont situées dans une partie hautement conservée du génome viral dans la région 5' non codante (24).

Après une étape de rétrotranscription, une zone d'intérêt du génome viral est amplifiée par PCR en utilisant des amorces spécifiques et une Taq polymérase. Le produit amplifié est hybridé à l'aide de sondes spécifiques. Dans le laboratoire de virologie de Limoges, la trousse Entérovirus Consensus® (Argene) était utilisée en 2005-2006.

PRINCIPE

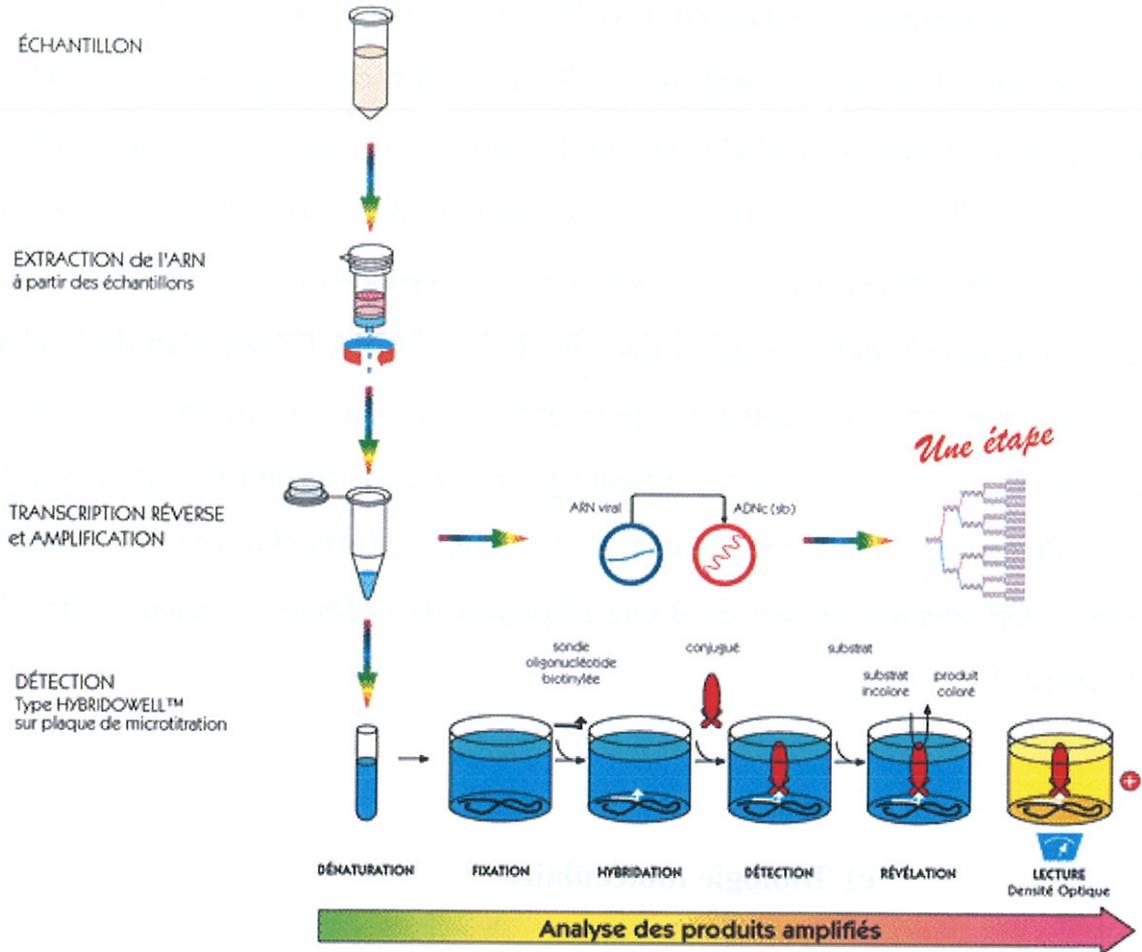


Figure 16 – Principe de l'ENTEROVIRUS CONSENSUS® (shéma issu du site d'Argene)

Ces méthodes diagnostiques ne requièrent qu'une petite prise d'essai. Elles sont plus rapides et beaucoup plus facile d'utilisation que la culture. De plus, elles sont très sensibles. C'est pourquoi cette technique est utilisée en priorité au laboratoire de virologie de Limoges.

Cependant, elle permet un diagnostic du genre mais pas de l'espèce. Il faudra pour cela mettre l'entérovirus en culture et effectuer le typage sur la culture.

2. Diagnostic indirect : sérologie

La technique de référence utilise la neutralisation de l'ECP sur culture cellulaire. C'est une technique lourde, en raison du nombre important de sérotypes viraux qui existent et qui nécessitent autant de préparations antigéniques. De plus, il existe des réactions croisées entre les sérotypes. C'est pourquoi elle n'est pas réalisée en première intention au laboratoire de virologie de Limoges. Dans cette technique on teste en parallèle deux sérums l'un prélevé à la phase aiguë et l'autre à trois semaines d'intervalle.

La séroneutralisation peut également être utilisée au cours d'épidémie où on tente d'isoler le virus responsable par culture sur cellules pour s'en servir ensuite comme antigène pour des tests sérologiques (9).

On utilise ensuite la réaction de fixation du complément qui est une technique peu sensible. Cette technique permet cependant le diagnostic tardif d'une infection importante à entérovirus. Le sérum du patient est testé vis-à-vis des poliovirus, coxsackievirus A et B, et des échovirus. Cette technique présente en outre un intérêt pour des études épidémiologiques car elle est faite sur du sérum prélevé plus tard (24).

IV. Prise en charge thérapeutique

L'évolution est très rapidement favorable en quelques jours avec défervescence thermique et disparition du syndrome méningé. A l'exception de la primo-infection par le VIH le traitement reste purement symptomatique, il n'y a pas de traitement étiologique à envisager (8).

La prise en charge thérapeutique concerne les formes graves des infections à entérovirus (24).

A. Thérapeutiques utilisables

1. Pléconaril

Le Pléconaril a un large spectre d'activité actif sur les entérovirus et les rhinovirus. Cette molécule inhibe l'attachement du virus à la surface de la cellule et bloque la décapsidation du virus dans la cellule. Elle agit en comblant la poche hydrophobe située sous le "canyon", à la jonction de VP1 et VP3. La stabilité de la capsidation du virus est accrue et le virus est incapable de se décapsider. De plus, le changement conformationnel dû au comblement du "canyon" inhibe l'attachement du virus sur la cellule hôte (39). Ce produit peut être donné par voie veineuse mais a aussi une bonne biodisponibilité par voie orale (70%). Sa demi-vie est longue. La molécule diffuse bien dans le système nerveux central.

Le rôle du pléconaril sur la survie est difficile à établir car les séries de patients traités sont pour l'instant courtes.

Il eût été nécessaire d'apprécier son efficacité dans des études multicentriques randomisées en double aveugle contre placebo mais elles n'auront probablement pas lieu, car la production de la molécule est compromise. En 2002, la FDA (Food Drug Administration) a refusé une licence au pléconaril en formulation orale en indication dans le rhume banal. La compagnie Viropharma Inc., qui produisait la molécule, a depuis abandonnée la production de pléconaril. Cependant, il subsiste une étude clinique en cours, menée par les laboratoires Schering-Plough Corp. en association avec Viropharma Inc., portant sur les effets du pléconaril par voie nasale dans les infections à rhinovirus et dans les exacerbations d'asthme (24).

2. Immunoglobulines intraveineuses

L'absence d'anticorps neutralisants spécifiques est un facteur de risque de développer une infection néonatale à entérovirus. L'injection d'immunoglobulines intraveineuses, contenant un pool d'anticorps neutralisants correspondants aux sérotypes les plus répandus, permet de pallier ce déficit (24).

B. Molécules en développement pour le traitement des infections à entérovirus

1. Inhibiteurs de la protéine 3A

Les inhibiteurs de la protéine 3A (enviroxime) ont été étudiés dans l'infection par le virus poliomyélitique. La protéine 3A des entérovirus est une protéine non-structurale. Cependant, la molécule est toxique et n'est plus testée. Des nouveaux dérivés de l'enviroxime, ayant une meilleure biodisponibilité et une meilleure tolérance, sont en développement (24).

2. Inhibiteurs de la protéine 3C

Les inhibiteurs de la protéine 3C, permettant de bloquer la synthèse protéique virale, sont actuellement en développement (24).

C. Prévention

Modlin et coll. Recommandent, en théorie, de différer l'accouchement d'une femme enceinte suspecte d'infection à entérovirus (de cinq à sept jours après le début des symptômes) si cela est possible, car l'acquisition des anticorps maternels transmis passivement au nouveau-né le protège des infections systémiques sévères (29).

En pratique, la prévention au sein des unités néonatales passe par le renforcement des mesures d'hygiène lorsqu'un excréteur d'entérovirus est connu. Pour limiter la dissémination du virus, très résistant dans le milieu extérieur, il est nécessaire d'isoler les enfants porteurs du virus et de renforcer le nettoyage et la désinfection de tout support (24).

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DES

DOSSIERS

MOYENS DE RÉALISATION DE CETTE ÉTUDE



Nous avons effectué une étude rétrospective du premier janvier 2005 au 31 décembre 2006 dans laquelle nous avons inclus tous les cas d'encéphalites et de méningites à entérovirus diagnostiquées au centre hospitalier universitaire de Limoges.

Pour sélectionner les patients, nous avons commencé cette étude en faisant le bilan, au laboratoire de virologie, des résultats positifs à la recherche d'entérovirus par Polymerase Chain Reaction (PCR) et/ou culture cellulaire.

Au total, 72 patients atteints d'entérovirus ont été hospitalisés durant cette période et inclus dans cette étude.

Nous avons classé les patients par catégories d'âge. Il y a donc 19 adultes, 15 enfants de moins d'un an et 38 enfants de plus d'un an.

Parmi les adultes, huit patients ont été hospitalisés en maladies infectieuses, deux en hématologie, deux en médecine interne A, deux en neurologie, un patient à la polyclinique et quatre sont sortis directement après les urgences.

Parmi les enfants, vingt-deux ont été hospitalisés en pédiatrie II, cinq ont été transférés au service pédiatrique des adolescents, deux sont restés aux urgences pédiatriques et vingt-quatre enfants ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie I.

Tous ont bénéficié d'un examen clinique complet ainsi que d'examens biologiques avec la plupart du temps NFS, CRP, ionogramme sanguin et glycémie ainsi qu'une ponction lombaire avec une étude cytochimique et microbiologique standard du liquide céphalo-rachidien.

Dix-huit adultes sur dix-neuf, douze enfants de moins d'un an sur quinze et vingt-neuf enfants de plus d'un an sur trente-huit ont bénéficié d'une recherche d'entérovirus par les deux techniques, la PCR et la culture cellulaire.

La culture cellulaire a été effectuée sur trois types de prélèvements : gorge, liquide céphalo-rachidien (LCR) et selles.

Les trois ont pu être réalisés pour cinq adultes, sept enfants de plus d'un an et trois enfants de moins d'un an.

Pour vingt patients, deux prélèvements ont été mis en culture :

- gorge et LCR pour quatre adultes, quatre enfants d'âge compris entre un et dix-huit ans et un enfant de moins d'un an
- gorge et selles pour trois adultes, deux enfants de plus d'un an et deux enfants de moins d'un an.
- selles et LCR pour trois enfants de plus d'un an et un de moins d'un an.

Enfin, plusieurs patients n'ont eu qu'un prélèvement mis en culture :

- un prélèvement de LCR pour trois adultes, quatorze enfants de plus d'un an et quatre de moins d'un an
- un prélèvement de gorge pour un adulte et un enfant de plus d'un an
- un prélèvement de selles pour un adulte et un enfant de moins d'un an.

Enfin, le sérotypage de la souche a pu être réalisé dans vingt-trois cas (sept adultes, cinq nourrissons et onze enfants).

Même si les résultats sont obtenus beaucoup plus rapidement avec la mise en place de la PCR, la plupart des patients sont sortis avec un diagnostic de méningite virale sans savoir qu'il s'agissait d'un entérovirus. Le diagnostic a été basé sur le contexte épidémiologique, ainsi que sur la présence de signes méningés cliniques associés à une pléiocytose à l'analyse cytologique du LCR.

I. Étude épidémiologique

A. Répartition selon l'âge

Nous avons débuté notre étude en nous intéressant à l'âge de nos patients. Il nous est apparu opportun, principalement au regard de la clinique, de distinguer trois classes d'âge :

- Les enfants de moins d'un an, soit **quinze** cas
- Les enfants d'un à dix-huit ans, soit **trente-huit** cas
- Les adultes de plus de dix-huit ans, soit **dix-neuf** cas

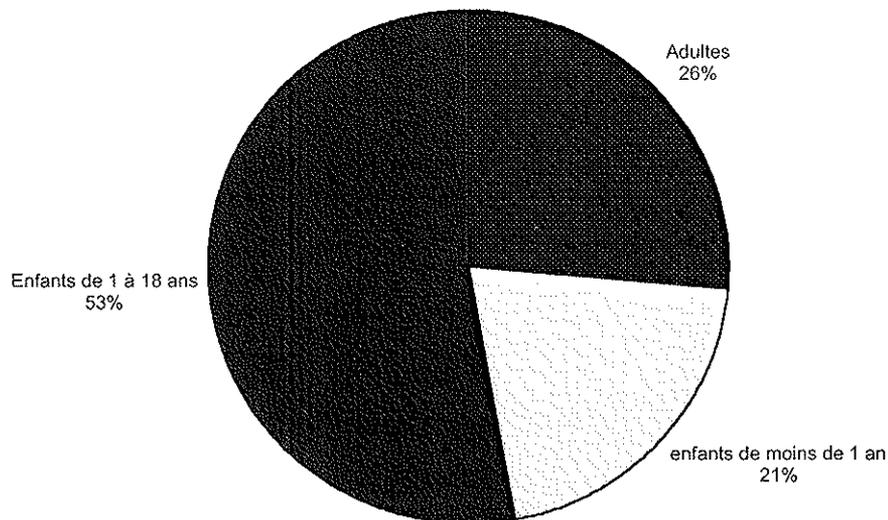


Figure 17 - Répartition des 72 patients infectés selon l'âge

Il est possible de remarquer dans le tableau ci-dessous que la répartition des enfants est relativement homogène.

Âge (ans)	1 à 2	2 à 3	3 à 4	4 à 5	5 à 6	6 à 7	7 à 8	8 à 9	9 à 10
Nombre de cas	4	2	6	2	5	3	3	3	2

Âge (ans)	10 à 11	11 à 12	12 à 13	13 à 14	14 à 15	15 à 16	16 à 17	17 à 18
Nombre de cas	0	3	2	0	1	1	1	0

Tableau 3 – Répartition des enfants infectés en fonction de l'âge par tranches de 1 an

La moyenne d'âge des **15 enfants de moins d'un an** était de 7 semaines et 6 jours. Le plus jeune avait 1 semaine, le plus vieux 24 semaines et 4 jours.

⇒ Écart-type : 5 semaines et 6 jours

La moyenne d'âge des **38 enfants d'un à 18 ans** était de 6,6 ans. Le plus jeune avait 1 an, le plus vieux 16,5 ans.

⇒ Écart-type : 4,1 ans

La moyenne d'âge des **19 adultes** était de 38 ans. Le plus jeune avait 22 ans, le plus vieux avait 69 ans.

⇒ Écart-type : 14,4 ans

B. Répartition selon le sexe

Le tableau ci-dessous permet de déterminer la proportion d'hommes et de femmes pour chaque classe d'âge.

	Homme	Femme
Adultes	11	8
Enfants de moins d'un an	10	5
Enfants d'un à 18 ans	23	15
TOTAL	44	28
POURCENTAGE TOTAL	61,11%	38,89%

Tableau 4 – Proportion d'hommes et de femmes sur les 72 cas étudiés

Calcul du Sex ratio :

Le sex ratio est le nombre d'hommes atteints par rapport au nombre de femmes atteintes. Chez les adultes, le sex ratio est de $11/8$ soit **1,4** hommes atteints pour une femme, chez les enfants de moins d'un an il est de $10/5$ soit **2** et pour les enfants d'un à dix-huit ans, il est de $23/15$ ce qui correspond à **1,5** hommes pour une femme.

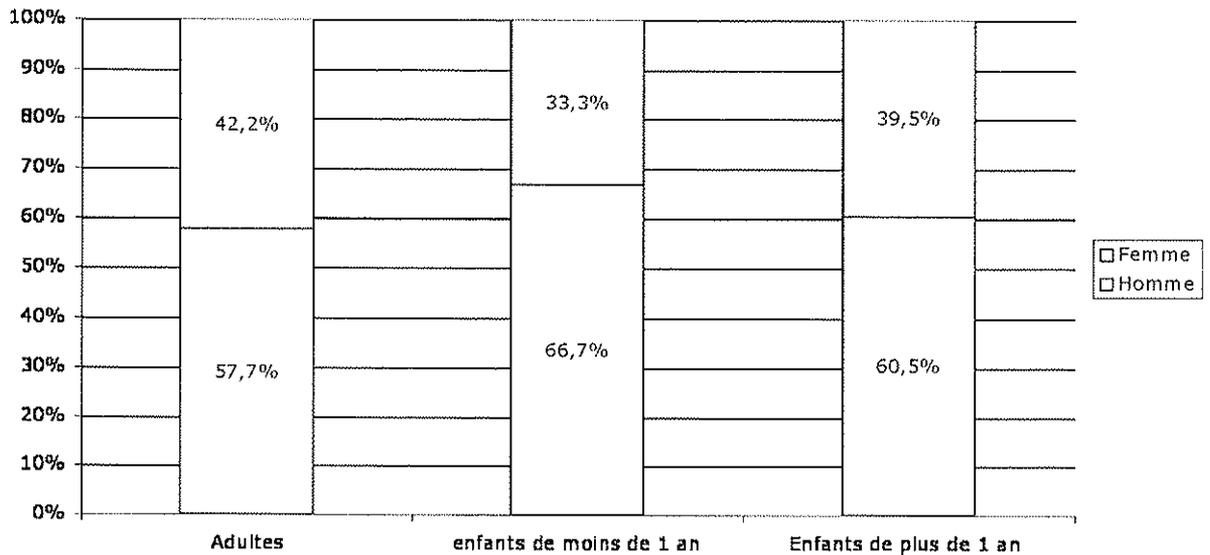


Figure 18 – Proportion d'hommes et de femmes infectés en fonction de leur âge

Une étude statistique des sex ratio montre qu'à un risque de 0,05 ceux-ci ne sont pas significativement différents les uns des autres.

Un homme a donc statistiquement plus de chances de faire une infection à entérovirus qu'une femme et cela dans toutes les catégories d'âge.

C. Répartition mensuelle

De façon à pouvoir amorcer des comparaisons épidémiologiques avec la littérature, il était nécessaire de savoir si les infections à entérovirus étudiées prédominaient à certaines périodes de l'année, que ce soit pour 2005 ou 2006.

nombre de personnes atteintes	janv	fév	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc
en 2005	1					9	7	4	1	9	5	
En 2006			1	1	2	2	5	7	3	11	2	2

Tableau 5 - Répartition mensuelle des patients durant les années 2005 et 2006

L'histogramme suivant permet d'affiner ces résultats par tranches d'âge.

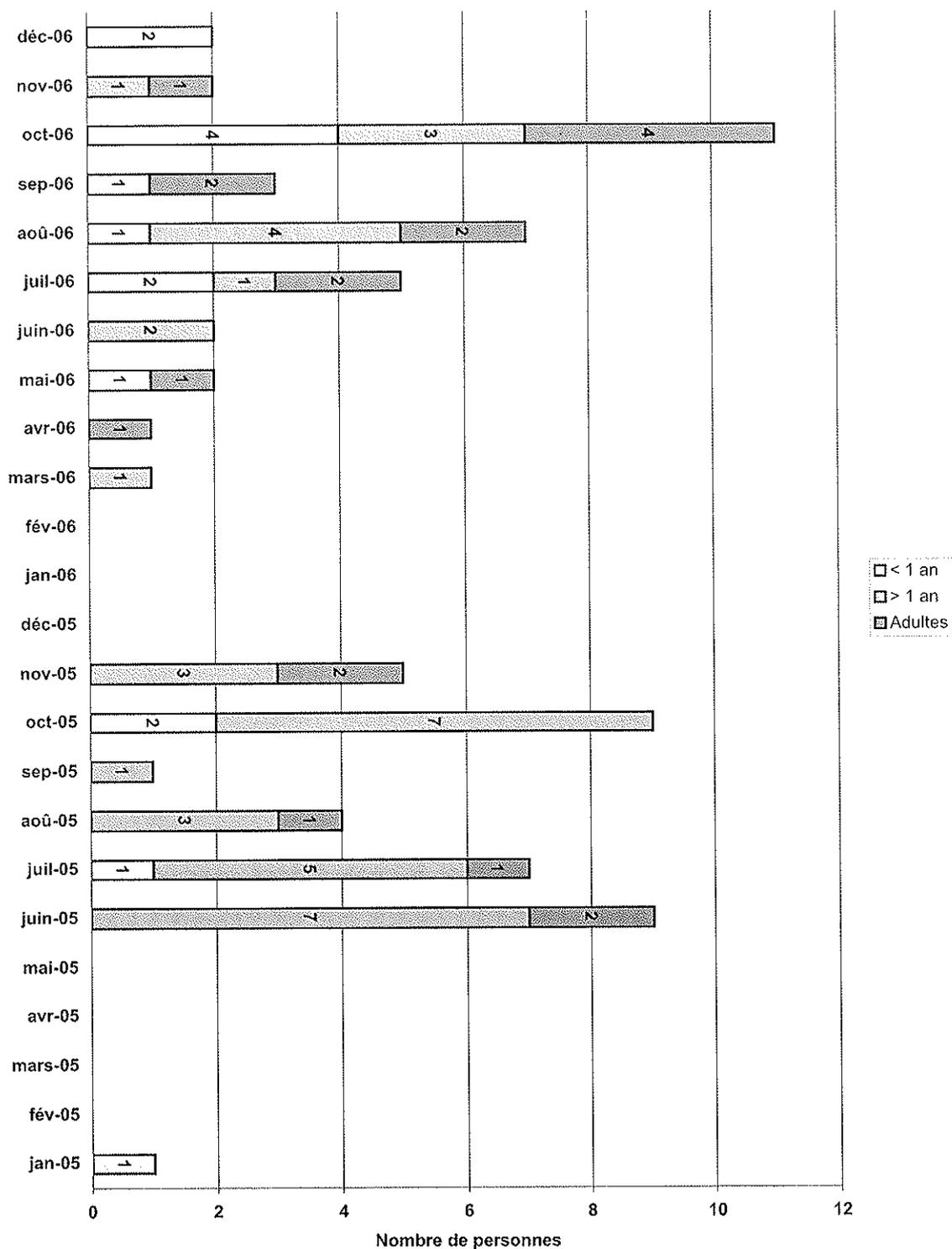


Figure 19 – Répartition des patients atteints de méningites à entérovirus au cours des années 2005 et 2006

D. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des **enfants de moins d'un an** était de 3,4 jours avec un minimum de 0 et un maximum de 8 jours. L'écart-type est de 2,1 jours.

La durée moyenne d'hospitalisation des **enfants d'un à dix-huit ans** était de 2,1 jours avec un minimum de 1 et un maximum de 9 jours. L'écart-type est de 1,5 jours.

La durée moyenne d'hospitalisation des **adultes** était de 5,2 jours avec un minimum de 0 et un maximum de 19 jours. L'écart-type est de 4,2 jours.

D'après le test statistique de Student, les moyennes de durées d'hospitalisation des enfants de moins d'un an et des enfants d'âge compris entre un et dix-huit ans ne sont pas significativement différentes (au risque d'erreur de 0,05).

Dans la mesure où la variance de la population des adultes était significativement différente de celles des deux autres populations (test F de Fisher-Snedecor), il ne nous a pas été possible d'appliquer le test de Student aux adultes.

E. Entourage des patients et manifestations cliniques précédant la méningite

1. Concernant les adultes

Cinq ont été en contact avec des enfants malades, ayant de la fièvre. Deux de ces enfants avaient une angine.

Un adulte a eu une angine et un autre une rhinopharyngite une semaine auparavant. Un membre de la famille d'une patiente a été atteint d'entérovirus et hospitalisé au CHU de Limoges sept jours auparavant.

2. Chez les enfants de moins d'un an

Trois enfants ont été vaccinés quelques jours avant l'apparition des symptômes. Parmi eux :

- L'un a présenté une rhinite quelques jours auparavant
- Un autre a présenté une méningite à 2 mois (évolution simple) et sa mère a présenté un syndrome grippal

Un enfant avait un frère qui a eu une otite moyenne aiguë avec une angine traitée par Orelox® quelques jours avant l'apparition des symptômes. Un autre enfant avait un frère légèrement enrhumé.

3. Concernant les enfants de plus d'un an

Cinq enfants ont présenté une rhinopharyngite quelques jours avant l'apparition de la méningite. Pour deux d'entre eux, une notion de méningite virale a été retrouvée dans leur école. Pour deux enfants, un membre de la famille a présenté des vomissements, des céphalées et de la fièvre.

II. Bilan des signes cliniques

A. Signes méningés

1. Les enfants de moins d'un an

Sur 15 enfants de moins d'un an, treize ont eu une **hyperthermie** au cours de leur infection à entérovirus (la moyenne de l'hyperthermie était de **39,1°C**). Un enfant a présenté une **raideur de la nuque**. Deux ont présenté des **vomissements**, un a été **constipé** et un a présenté des **céphalées**.

2. Les enfants de plus d'un an

Sur 38 enfants de plus d'un an, 32 ont présenté une **hyperthermie** (la moyenne de l'hyperthermie était de **38,8°C**). Vingt-cinq enfants ont présenté une **raideur de la nuque** avec une **position en chien de fusil** chez cinq de ces enfants. On a pu constater chez un enfant un **signe de Kernig** et chez un autre un **signe de Brudzinski** (les virus de ces enfants n'ont pas été typés). Vingt-trois enfants ont souffert de **vomissements**, vingt-huit de **céphalées**, huit de **photophobie** et trois de **phonophobie**. Deux ont été **constipés**.

3. Chez les adultes

Sur 19 adultes, quatorze ont présenté une **hyperthermie** (la moyenne de l'hyperthermie était de **38,8°C**). Huit ont présenté une **raideur de la nuque**, treize des **céphalées**, sept une **photophobie** et un une **phonophobie**. Six patients ont souffert de **vomissements**, six de **nausées** et deux ont été **constipés**.

4. Bilan des signes méningés des 72 patients

Les signes méningés décrits dans la première partie ne sont évidemment pas tous présents de façon constante. Le tableau suivant permet de répertorier leur fréquence de survenue chez nos patients, toujours par classe d'âge.

	Hyperthermie		raideur de la nuque	Vomissements ou nausées	Constipation	Céphalées	Photo phobie	Phono phobie
	Nombre	Moyenne						
Enfants < 1 an	86,7%	39,1	6,7%	13,3%	6,7%	6,7%	0%	0%
Enfants > 1 an	84,2%	38,8	65,8%	60,5%	2,6%	73,7%	21,1%	7,9%
Adultes	73,7%	38,8	42,1%	63,2%	10,5%	68,4%	36,8%	5,3%

Tableau 6 – Répartition des signes méningés selon les patients

5. Les différentes céphalées

Comme nous venons de voir, les céphalées constituent un des signes les plus fréquents des méningites. Cependant, elles peuvent prendre différents aspects.

a) Chez les enfants

29 enfants sur 53 ont présenté des céphalées soit **54,71 %**.

Parmi ces céphalées, quatre étaient résistantes aux antalgiques de niveau I, cinq étaient frontales, deux bilatérales, une cervicale, une temporale droite, une d'aggravation progressive, une à début brutal et six associées à des photo et/ou phonophobie.

b) Chez les adultes

13 adultes sur 19 ont présenté des céphalées soit **68,42 %**.

Parmi celles-ci, cinq étaient résistantes aux antalgiques de niveau I, six étaient frontales, deux pulsatiles, une occipitale, une bilatérale, trois d'aggravation progressive, deux à début brutal et six associées à des photo et/ou phonophobie.

Toutes ces données peuvent être résumées dans l'histogramme suivant :

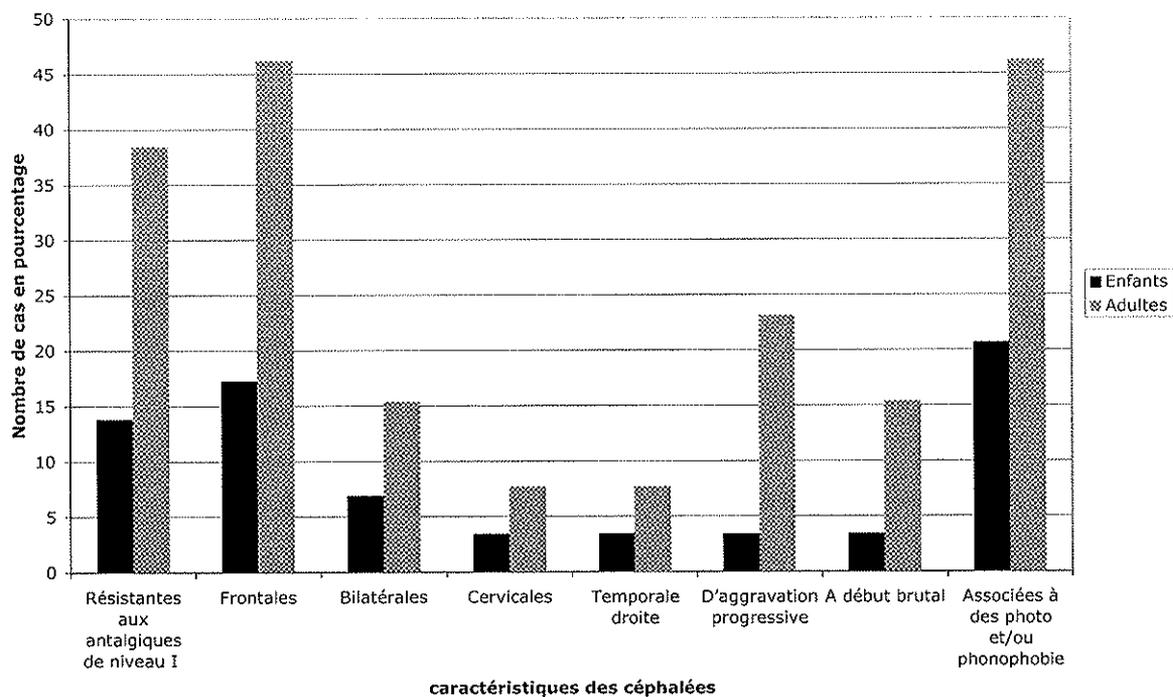


Figure 20 - Caractéristiques des céphalées des enfants et des adultes atteints

B. Signes encéphaliques

Dans notre étude, les signes encéphaliques sont apparus nombreux et de façon assez fréquente.

1. Les enfants de moins d'un an

Sur 15 enfants, quatre ont présenté des **somnolences**, trois étaient **hypotoniques**. Trois enfants ont présenté un **trouble du comportement** et un enfant a présenté un **problème oculaire**.

2. Les enfants d'âge compris entre un an et dix-huit ans

Sur 38 enfants, trois ont présenté des **somnolences**. Un a présenté une **désorientation** et était confus. Un a été victime de **paralysie**. Un enfant a souffert de **révulsions oculaires** et un de **convulsions**.

3. Les adultes

Sur les dix-neuf adultes, quatre étaient **confus**, trois ont manifesté des **troubles phasiques** et un a présenté un **syndrome cérébelleux**. Un adulte a eu une **altération de la vigilance**, un a souffert d'**hallucinations** et un autre a présenté des **crises convulsives**. Trois adultes ont été victimes de **paralysies** et trois de **malaises avec perte de connaissance et prodromes** (vertiges et sensation de froid) pour deux d'entre eux.

4. Bilan des signes encéphaliques des 72 patients

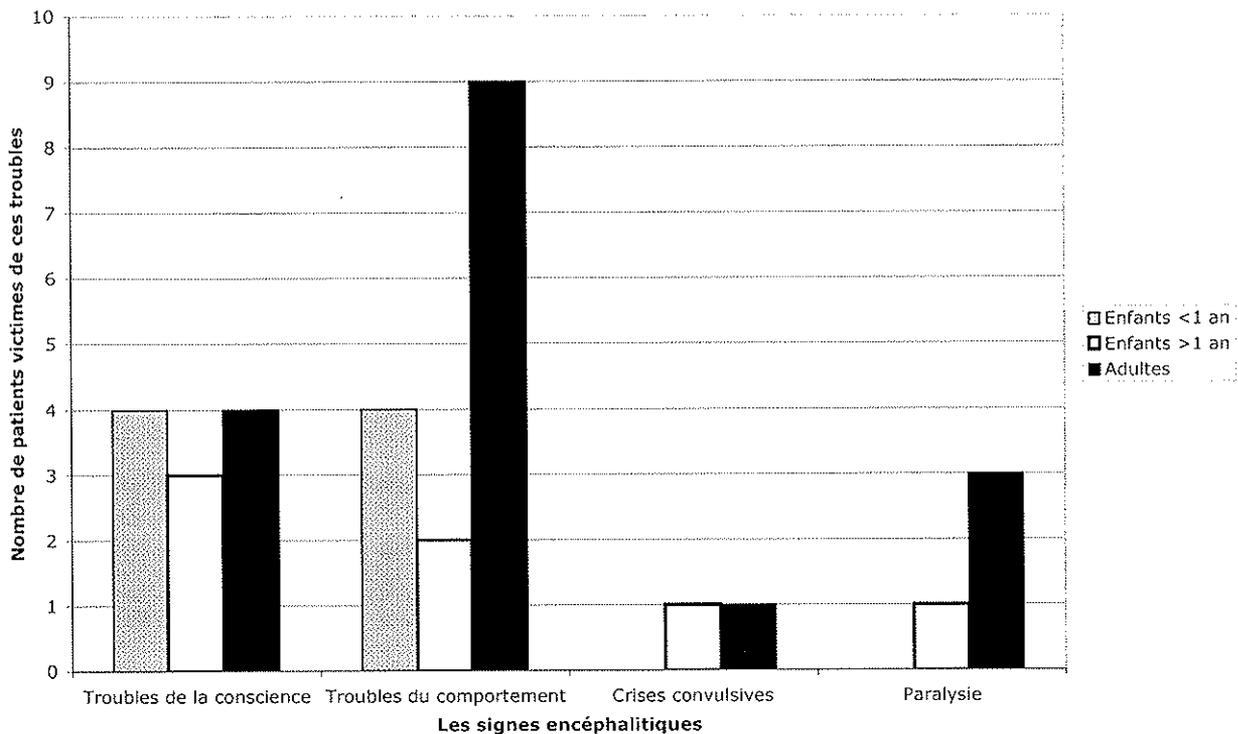


Figure 21 – Répartition des signes encéphaliques selon les patients

C. Signes liés aux entérovirus

Comme il a été décrit dans la première partie, parallèlement aux classiques signes méningés et encéphaliques, co-existent des signes plus spécifiques des entérovirus.

1. Chez les enfants de moins d'un an

Sur 15 enfants de moins d'un an, huit ont présenté des **éruptions cutanées** et sept des **diarrhées**. On a décelé des **problèmes pulmonaires** chez deux d'entre eux, **cardiaques** chez deux d'entre eux et au niveau **ORL** pour trois autres. Enfin, trois enfants ont présenté une **altération de l'état général**.

2. Chez les enfants de plus d'un an

Sur 38 enfants de plus d'un an, quatre ont présenté des **éruptions cutanées** et cinq des **diarrhées**. On a décelé des **problèmes pulmonaires** chez un d'entre eux, **cardiaques** chez trois d'entre eux et au niveau **ORL** pour un autre. Enfin, neuf enfants ont présenté une **altération de l'état général**.

3. Chez les adultes

Sur 19 adultes, aucun n'a présenté d'**éruption cutanée**. Trois ont présenté des **diarrhées**. On a décelé des **problèmes pulmonaires** chez deux d'entre eux, **cardiaques** chez deux d'entre eux et au niveau **ORL** pour trois autres. Enfin, deux adultes ont présenté une **altération de l'état général**.

4. Bilan des signes liés aux entérovirus chez les 72 patients

	Éruptions cutanées	Diarrhées	Problèmes pulmonaires	Signes ORL	Signes cardiaques (endocardites)	AEG
Enfants < 1 an	53,3%	46,7%	13,3%	20%	13,3%	20%
Enfants > 1 an	10,5%	13,2%	2,6%	2,6%	7,9%	23,7%
Adultes	0%	15,8%	10,5%	15,8%	10,5%	10,5%

Tableau 7 – Répartition des signes liés aux entérovirus selon les patients

D. Séquelles observées chez certains patients

1. Séquelles chez les adultes

Trois adultes sur 19 ont présenté des séquelles soit 15,8 %.

Histoire de la maladie chez ces 3 patients :

- **Patiente n° 1 :**

À l'admission à l'hôpital, cette patiente âgée de 69 ans présentait un déficit de l'hémicorps droit à prédominance brachiale avec une paralysie de la latéralité à droite, une confusion mentale et des hallucinations.

Elle a ensuite été victime d'une crise généralisée entraînant une paralysie totale. Sont ensuite constatées par ordre chronologique : une tétraparésie gauche, une paralysie faciale centrale et droite, une cécité et l'absence de distinction entre le jour et la nuit.

Il est noté à l'ECG des anomalies lentes bi-occipitales et des anomalies pointues hémisphériques droites.

Environ un an plus tard, cette personne présentait encore des **secousses à type de myoclonies** et à l'IRM on retrouvait un **hyper-signal** dans la substance blanche frontale droite.

- **Patiente n° 2 :**

À l'admission à l'hôpital, cette patiente âgée de 22 ans était consciente, orientée mais présentait une paralysie faciale droite centrale, une dysarthrie

d'origine paralytique, une main creuse à droite et quelques paresthésies à droite (quasi-récupération de la symptomatologie du membre supérieur par la suite). Une IRM réalisée trois mois plus tard a révélé différentes lésions de la substance blanche périe-ventriculaire.

- Patient n° 3 :

Un mois avant son arrivée à l'hôpital, ce patient âgé de 69 ans a présenté une perte de connaissance avec chute puis des troubles des fonctions supérieures (difficultés à se déplacer) suivis de troubles de l'élocution, et de plusieurs autres chutes.

Au cours de l'hospitalisation, une altération de son état général a été constatée, celle-ci étant accompagnée d'une encéphalite.

À l'ECG est noté un ralentissement bifrontal du rythme de fond avec des bouffées d'éléments pointus. Par la suite, son état s'est encore aggravé avec une détresse respiratoire aiguë (qui serait d'origine infectieuse) et un **syndrome confusionnel persistant toujours**.

Le patient a, à ce jour, à peu près récupéré sur le plan neurologique.

2. Séquelles chez les enfants

Un enfant sur les 53 enfants hospitalisés a présenté des séquelles. Il s'agit d'une **paralysie faciale périphérique a frigore** chez une jeune fille âgée de 16 ans et demi au moment de l'infection.

III. Étude des résultats biologiques

A. Cultures et typages

1. Cultures

Pour chaque classe d'âge, nous avons analysé les prélèvements utilisés pour réaliser les cultures cellulaires et relevé les cas où ces cultures étaient positives. Nos résultats sont rapportés dans les tableaux suivants.

a) Chez les enfants de moins d'un an

Sur 15 bébés :

	Nombre de prélèvements	Cultures positives
GORGE	6	1 (16,7%)
LCR	9	2 (22,2%)
SELLES	7	4 (57,1%)

*Tableau 8 - Cultures positives en fonction du prélèvement
chez les 15 enfants de moins d'un an*

b) Chez les enfants de plus d'un an

Sur les 38 enfants de 1 à 18 ans :

	Nombre de prélèvements	Cultures positives
GORGE	14	6 (42,8%)
LCR	27	7 (25,9%)
SELLES	12	10 (83,3%)

*Tableau 9 - Cultures positives en fonction du prélèvement
chez les 38 enfants d'un an à 18 ans*

c) Chez les adultes

Sur les 19 adultes :

	Nombre de prélèvements	Cultures positives
GORGE	14	4 (28,6%)
LCR	13	3 (23,1%)
SELLES	10	6 (60%)

*Tableau 10 - Cultures positives en fonction du prélèvement
chez les 19 adultes atteints*

La proportion de chaque type de prélèvement utilisé et le rendement de chacun d'eux sont mis en évidence de façon plus explicite par ces diagrammes :

BILAN DES PRÉLÈVEMENTS ET DES CULTURES :

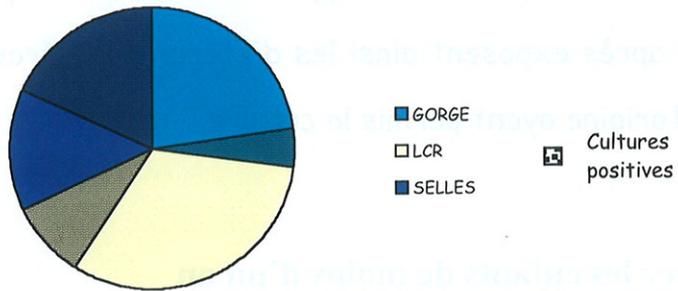


Figure 22 - Types de prélèvements et cultures des enfants de moins d'un an



Figure 23 –Types de prélèvements et cultures des enfants de plus d'un an

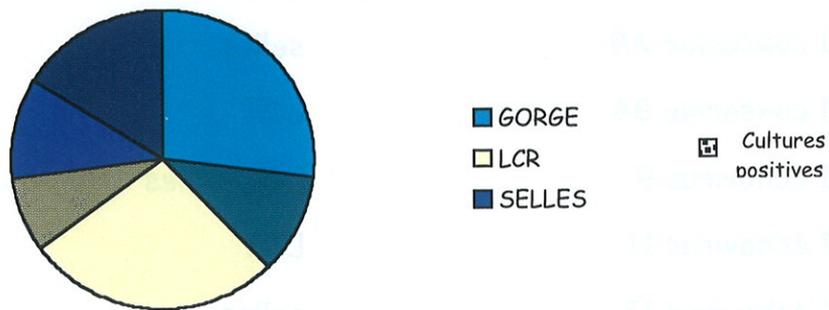


Figure 24 - Types de prélèvements et cultures des adultes atteints

2. Typages

Les cultures positives ont permis de typer certains virus par PCR de séquence. Les données ci-après exposent ainsi les différents entérovirus typés ainsi que le prélèvement d'origine ayant permis la culture.

a) Chez les enfants de moins d'un an

On a pu typer chez les enfants de moins d'un an :

	<u>Prélèvement ayant permis le typage</u>
- 1 échovirus 6	LCR
- 2 échovirus 18	selles
- 1 coxsackie B1	LCR
- 1 coxsackie B5	gorge

b) Chez les enfants d'âge compris entre un et 18 ans

On a pu typer chez les enfants de plus de un an :

	<u>Prélèvement ayant permis le typage</u>
- 1 coxsackie A9	selles
- 1 coxsackie B4	LCR
- 1 échovirus 9	LCR, selles
- 1 échovirus 11	LCR
- 1 échovirus 13	selles
- 6 échovirus 30	gorge, selles

c) Chez les adultes

On a pu typer chez les adultes :

	<u>Prélèvement ayant permis le typage</u>
- 1 échovirus 6	gorge, selles
- 2 échovirus 13	gorge, LCR, selles
- 1 échovirus 18	gorge
- 3 échovirus 30	LCR, selles

d) Sur les 72 patients

Sur les 72 patients, 23 virus ont été typés.

Nous avons ainsi trouvé **neuf échovirus 30, trois échovirus 13, trois échovirus 18, deux échovirus 6**, un coxsackievirus A9, un coxsackievirus B1, un coxsackievirus B4, un coxsackievirus B5, un échovirus 9 et un échovirus 11.

3. Les différents types de virus dans le temps

Ces résultats obtenus, il convenait de rechercher à quel moment chaque type avait pu être identifié, de façon à pouvoir confronter nos données à celles de la littérature. Cet histogramme rend compte de notre étude :

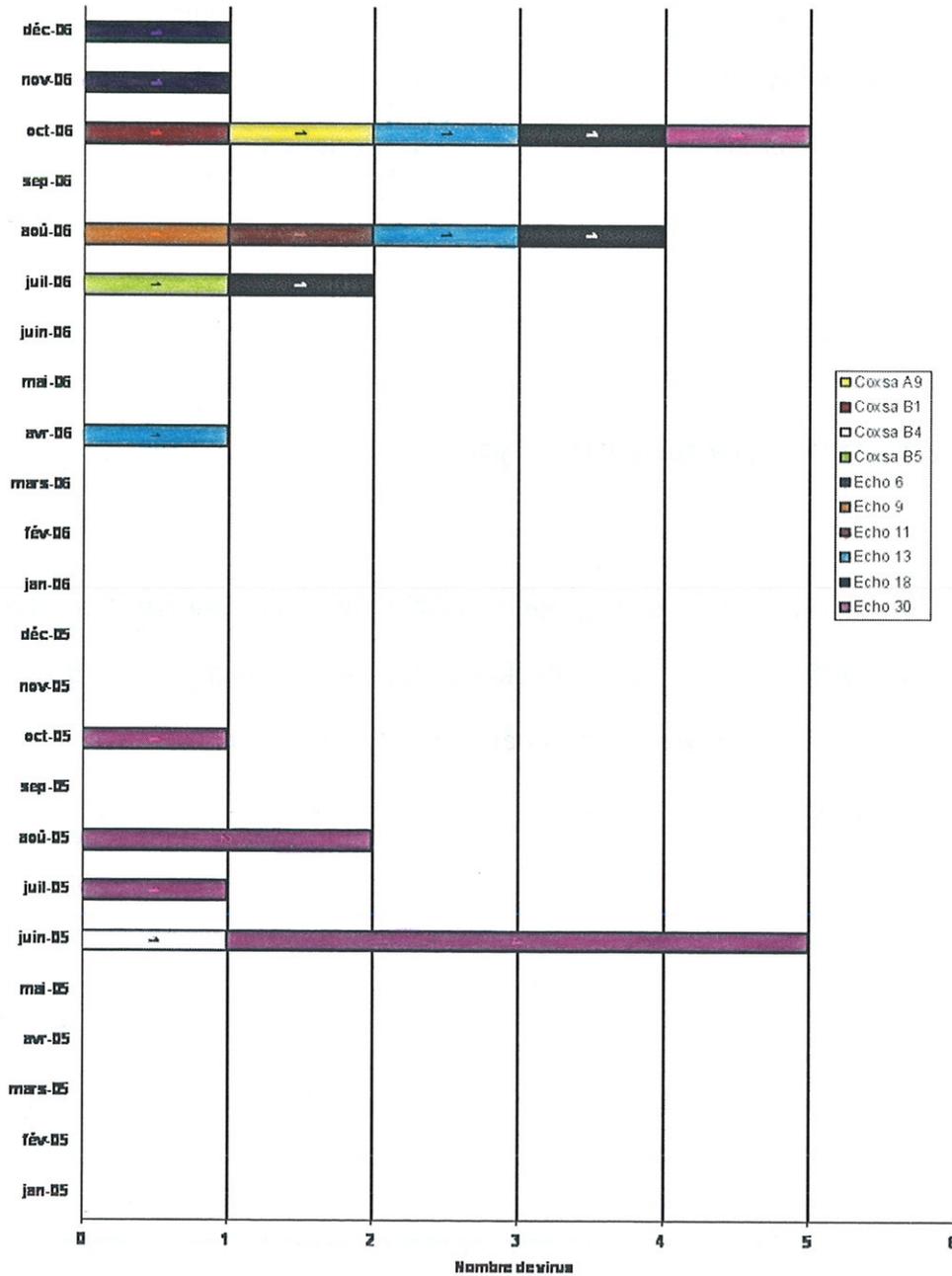


Figure 25 - Les différents types d'entérovirus identifiés durant les années 2005 et 2006 au CHU de Limoges

B. Analyse du sang :

Les premières données biologiques disponibles pour le clinicien sont celles provenant du sang car ce sont les plus simples à recueillir. Il s'agit en général de bilans biochimiques et hématologiques. Il nous est apparu opportun de faire ressortir de ces bilans les valeurs pouvant orienter vers une éventuelle réaction inflammatoire et le cas échéant de préciser son ampleur.

C'est dans ce but que sont rapportées ici pour chaque catégorie d'âge les données concernant le nombre de leucocytes totaux (valeurs normales : 4000-10000 /mm³de sang), le pourcentage de polynucléaires neutrophiles et la CRP (valeur normale : < 6 mg/L).

1. Chez les enfants de moins d'un an

	Leucocytes (/mm³)	PNn (%)	CRP
Moyenne	9782	42	8,5
Minimum	5600	19	3
Maximum	20800	64	21
Écart-type	4860	16	5,5

Tableau 11 – Bilan sanguin des enfants de moins d'un an

2. Chez les enfants d'âge compris entre un et 18 ans

	Leucocytes (/mm ³)	PNn (%)	CRP
Moyenne	12634,4	73,2	24
Minimum	3200	38,9	1
Maximum	23900	92	198
Écart-type	5282,9	15,8	38

Tableau 12 – Bilan sanguin des enfants de plus d'un an

3. Chez les adultes

	Leucocytes (/mm ³)	PNn (%)	CRP
Moyenne	19933	81,8	52,6
Minimum	3000	70	3
Maximum	106000	98	240
Écart-type	32635	11,4	84,5

Tableau 13 – Bilan sanguin des adultes

C. Analyse du liquide céphalo-rachidien

Enfin, lorsqu'une ponction lombaire a été effectuée, nous avons pu étudier les résultats des analyses biochimiques et cytologiques réalisées sur le LCR. Un des intérêts était notamment de savoir si chez nos patients, ces examens contribuaient à orienter le clinicien vers une étiologie virale ou non. Sont rapportés ici pour chaque catégorie d'âge : le nombre total d'éléments ($/\text{mm}^3$), les pourcentages respectifs de polynucléaires et de lymphocytes, la concentration de protéines (valeurs normales : 0,15-0,3 g/L) et enfin celle de glucose (valeurs normales à interpréter en fonction de la glycémie).

1. Les enfants de moins d'un an

	nombre d'éléments ($/\text{mm}^3$)	PNn ($/\text{mm}^3$)	Lymphocytes ($/\text{mm}^3$)	Protéines (g/L)	Glucose (mM)
Moyenne	94,92	160,1	204,2	0,5	2,9
Minimum	0	26	32,4	0,3	2,1
Maximum	520	324,7	494	0,7	3,5
Écart-type	180,4	151,7	252,4	0,1	0,5

Tableau 14 – Biologie du LCR des enfants de moins d'un an

2. Les enfants de plus d'un an

	nombre d'éléments (/mm ³)	PNn (/mm ³)	Lymphocytes (/mm ³)	Protéines (g/L)	Glucose (mM)
Moyenne	511,8	491	90,4	0,4	3,7
Minimum	0	0	0	0,2	2,4
Maximum	9000	9644	561,6	0,8	5
Écart-type	1510,5	1552	129,7	0,2	0,6

Tableau 15 – Biologie du LCR des enfants de plus d'un an

3. Les adultes

	nombre d'éléments (/mm ³)	PNn (/mm ³)	Lymphocytes (/mm ³)	Protéines (g/L)	Glucose (mM)
Moyenne	203,8	131	111	0,8	3,8
Minimum	0	0,6	7,4	0,2	2,3
Maximum	800	712	364	2,4	5,1
Écart-type	237,7	219,7	129	0,6	0,8

Tableau 16 – Biologie du LCR des adultes

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION

I. Épidémiologie

Dans les régions à climat tempéré, les entérovirus peuvent provoquer des épidémies en été/automne. Il est bien sûr très difficile d'évaluer l'ampleur de ces épidémies, et cela pour plusieurs raisons :

- La première étant comme nous l'avons déjà souligné, que ces affections sont bien souvent **peu ou pas du tout symptomatiques** et n'amènent donc pas les patients à consulter à l'hôpital et encore moins à être hospitalisés.
- La deuxième raison est que les **manifestations cliniques** associées à un entérovirus ou à un sérotype particulier **sont très variées et souvent peu spécifiques** rendant le diagnostic d'infection à entérovirus impossible à affirmer sur la clinique seule.
- Ceci nous amène à la troisième raison qui est que même si un patient est hospitalisé pour une infection dont on suspecte un entérovirus d'être à l'origine, la **démarche diagnostique ne sera pas toujours entreprise** ou le **résultat pas toujours** connu avant la sortie du patient et il est vrai que lorsque l'on sait que l'évolution se fait le plus souvent vers la guérison spontanée, le diagnostic présente alors surtout un intérêt épidémiologique (34).

A. Âge et sexe des patients

Nous avons comparé l'étude faite durant les années 2005 et 2006 sur 72 patients à Limoges à quatre autres études. La première est une étude réalisée durant l'été 2005 sur 99 cas de méningite dans un service de pédiatrie du centre hospitalier de Versailles. La deuxième est une étude réalisée en France entre 2003 et 2005 et qui regroupe 4043 patients. La troisième étude a été réalisée en Grèce entre 1994 et 2002 sur 506 enfants. Enfin, la dernière étude regroupe 1028 cas d'entérovirus diagnostiqués entre le premier janvier 1995 et le trente juin 2003 à Taiwan.

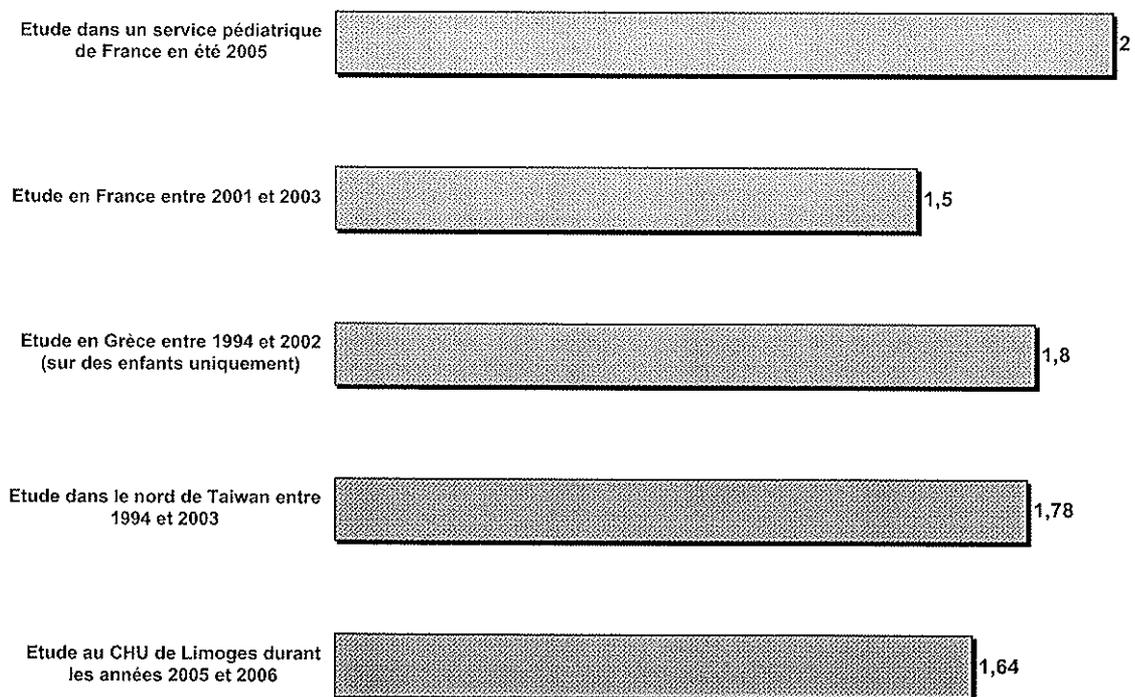


Figure 26 - Comparaison du sex ratio de différentes études (2, 10, 18, 43)

Conformément à la littérature et aux différentes études faites, le nombre d'hommes atteints est plus d'une fois et demi supérieur au nombre de femmes et ce dans les trois catégories d'âge.

Il y a significativement plus d'hommes susceptibles d'avoir un entérovirus que de femmes.

Nous avons ensuite comparé l'âge de nos patients avec l'âge des 4043 patients atteints en France entre 2003 et 2005 d'après l'étude de l'InVS. Le pourcentage des patients atteints dans chaque catégorie d'âge a été calculé et les deux études ont été comparées.

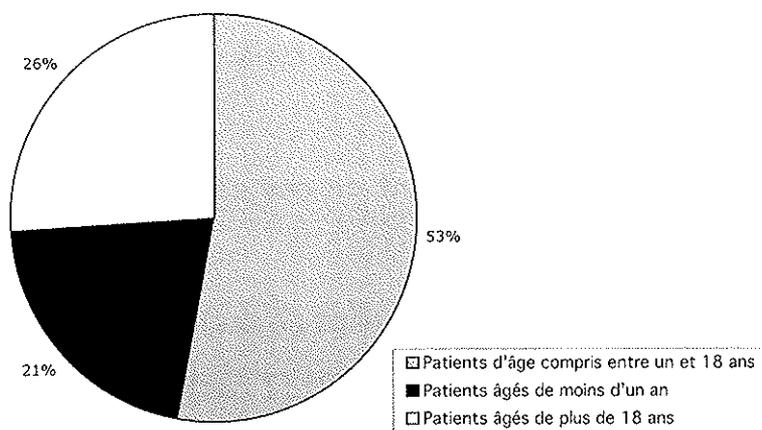


Figure 27 – Catégories d'âge des patients de Limoges 2005 et 2006

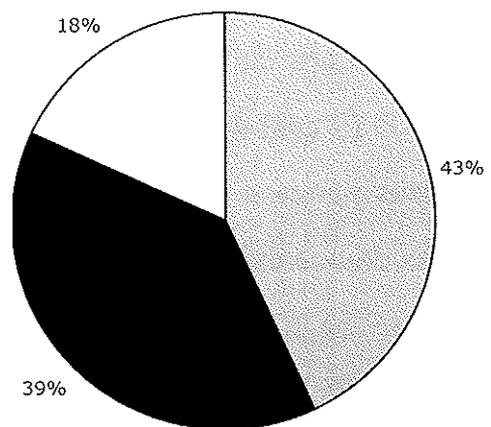


Figure 28 – Catégories d'âge des patients en France en 2001 et 2003 (18)

Nous pouvons confirmer le fait que les entérovirus touchent plus fréquemment les enfants que les adultes avec un maximum de fréquence de cette pathologie au cours de la première année de vie. En effet, à Limoges en 2005 et 2006 les adultes ne représentent que 26% des cas et lors de la

surveillance des méningites à entérovirus entre 2001 et 2003, on a constaté que seulement 18% des patients atteints étaient des adultes.

Lors des études faites en Grèce entre 1994 et 2002 et en France dans un service de pédiatrie durant l'été 2005, les moyennes d'âge des enfants étaient de 5 ans. Dans notre étude, la moyenne d'âge, toutes catégories confondues est de 13,6 ans (le plus jeune étant âgé d'une semaine et le plus âgé de 69 ans) et elle est de 4,8 ans pour les patients de moins de dix-huit ans. Ces résultats démontrent bien que les méningites à entérovirus atteignent plus souvent les sujets jeunes.

B. Périodes et sérotypes

Lors de notre étude, nous avons pu observer un pic au mois d'octobre en 2005 (9 cas) et en 2006 (11 cas)

Nous pouvons également constater un nombre important de cas en été durant ces deux années :

- en 2005, ce sont plutôt les mois de juin (9 cas) et juillet (7 cas)
- En 2006, ce sont plutôt les mois de juillet (5 cas) et août (7 cas)

Au cours de ces deux années, les mois de décembre à mai sont relativement creux :

- Seulement 1 cas entre janvier 2005 et mai 2005
- Seulement 4 cas entre décembre 2005 et mai 2006

Dans les régions tempérées, les entérovirus non-poliomyélitiques provoquent des épidémies survenant souvent après une grosse chaleur et majoritairement entre les mois de mai et de septembre. Notre étude confirme

ces données avec un pic d'incidence en juin pour l'année 2005 et en septembre-octobre pour 2006.

Pour ce qui est de notre étude, en 2005, c'est presque exclusivement l'échovirus 30 qui a été typé entre juin et octobre avec un pic d'incidence en juin (6 cas).

Pour l'année 2006, nous avons pu constater plus d'hétérogénéité dans les virus typés avec une prédominance des échovirus 13 et 18 entre avril et octobre et de l'échovirus 6 en novembre-décembre.

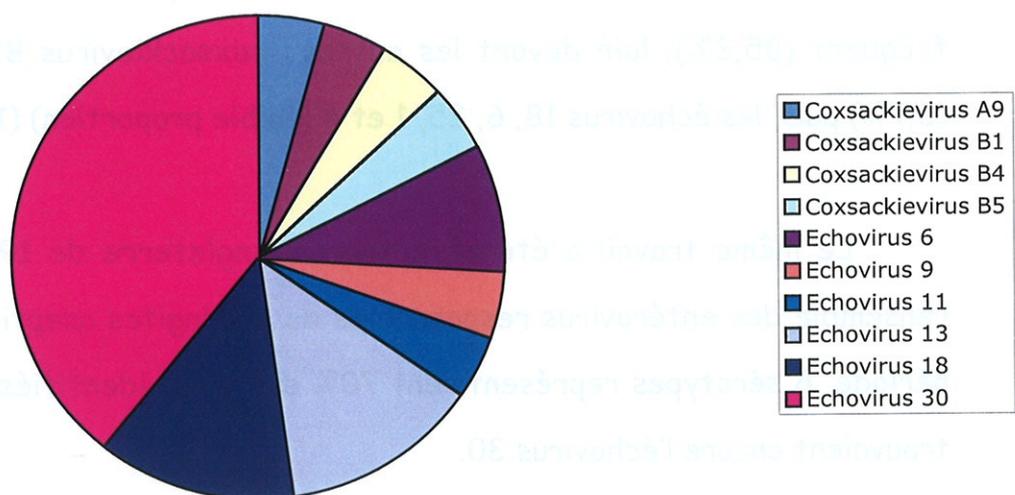


Figure 29 - Sérotypes identifiés au CHU de Limoges en 2005 et 2006

De 1974 à 1985, différents sérotypes circulant en France ont été identifiés. Quatorze d'entre eux représentaient 75% des cas observés. Parmi ceux-ci se trouvaient déjà les échovirus 6 et 30 ainsi que les coxsackievirus B4

et B5. Sur l'ensemble des infections observées, 37% des cas étaient des méningites. Les sérotypes responsables de ces infections méningées étaient plus souvent les échovirus que les coxsachievirus.

Parmi tous les sérotypes identifiés, l'échovirus 30 fut l'entérovirus le plus fréquemment isolé (1250 isollements en 12 ans) et fut considéré comme le plus méningotrope. Durant cette période de 12 ans, l'échovirus 30 fut responsable de trois épidémies en 1974, 1975 et 1980 (5).

Les entérovirus sont reconnus comme étant la cause principale des méningites aseptiques aux Etats-Unis (38) et en Angleterre (3).

Une étude a été menée au Brésil, durant laquelle ont été recensés les sérotypes les plus fréquemment mis en cause lors des épidémies de méningites aseptiques entre 1998 et 2003. Il en est ressorti que l'échovirus 30 était le plus fréquent (85,2%), loin devant les autres : coxsackievirus B5 et échovirus 13 (3,7%) puis, les échovirus 18, 6, 25, 1 et 4 (faible proportion) (11).

Le même travail a été effectué en Angleterre de 1975 à 1994. Parmi l'ensemble des entérovirus responsables de méningites aseptiques durant cette période, 6 sérotypes représentaient 70% des virus identifiés. Parmi ceux-ci se trouvaient encore l'échovirus 30.

Bien que les sérotypes ne soient pas associés à des maladies particulières, certains semblent ainsi présenter une propension pour les infections méningées.

Les auteurs de cette étude se sont ainsi interrogés sur l'intérêt de développer une vaccination contre certains sérotypes qui apparaissent plus fréquemment mis en cause dans les épidémies de méningites aseptiques (3).

La distribution géographique des cas de méningites à échovirus 30 en France durant les années 2005 et 2006 est très difficile à définir car l'identification est loin d'avoir toujours été faite.

Cependant, nous pouvons comparer nos résultats avec trois études faites en France en 2005 et 2006. La première étude est la surveillance des entérovirus en France par l'InVS, la deuxième a été faite dans un service de pédiatrie à Versailles pendant l'été 2005 et la troisième a été réalisée à Clermont-Ferrand en 2006.

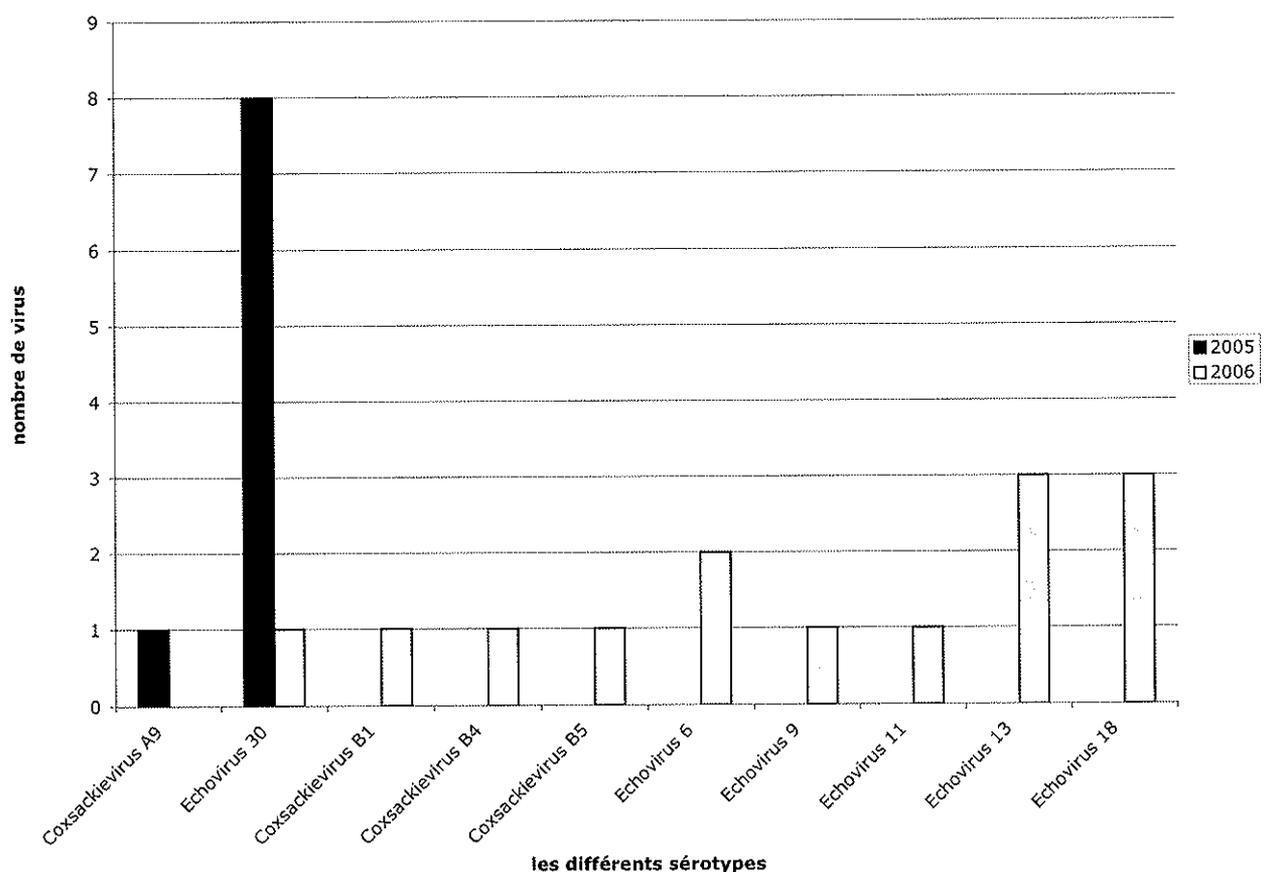


Figure 30 – Sérotypes identifiés au CHU de Limoges en fonction de l'année

Les données disponibles par l'InVS concernant l'année 2005 :

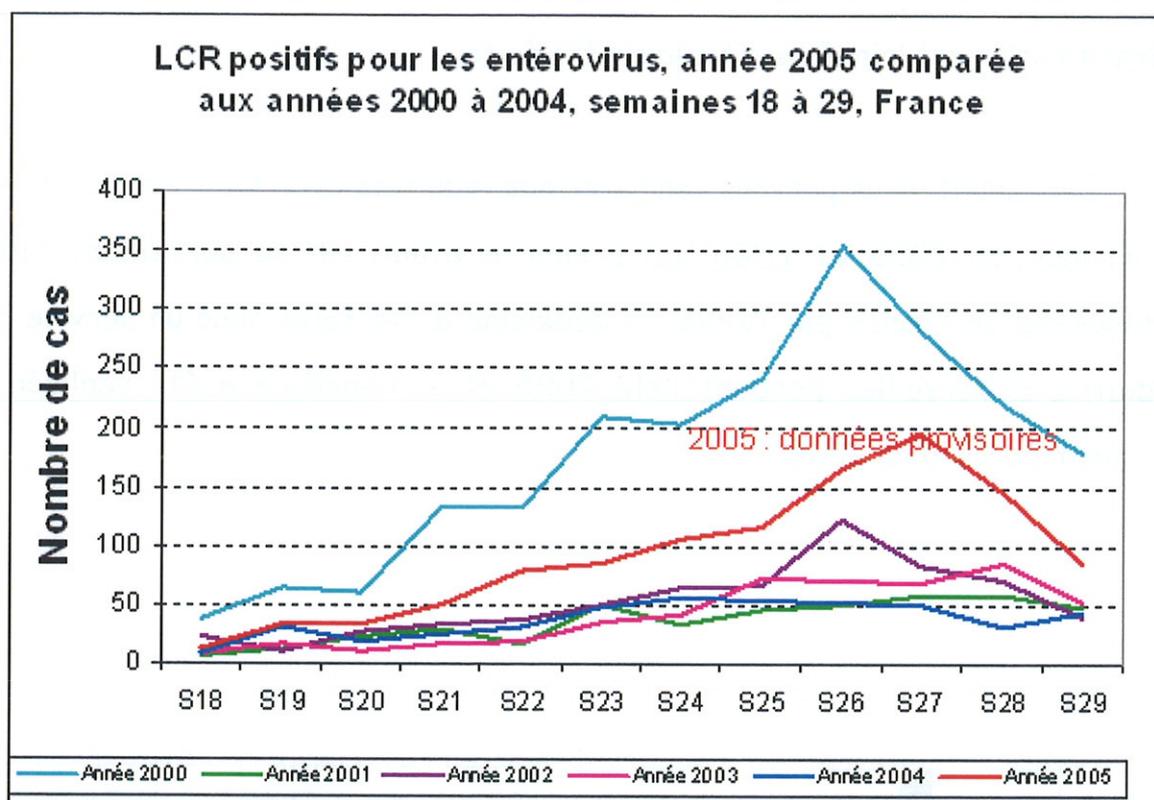


Figure 31 - Données de l'InVS (19)

Au début du mois de mai (semaine 18) 11% des prélèvements de LCR étaient positifs pour les entérovirus. Ce pourcentage est passé à 60% à la semaine 29, cette évolution étant vraisemblablement liée à des demandes d'analyse de LCR plus ciblées.

Les entérovirus qui ont circulé en majorité sont les échovirus 30 et les coxsackievirus B5, et à moindre fréquence les échovirus 13 et 6 (19).

Lors de l'étude à Clermont-Ferrand en 2006, 3 types d'entérovirus ont été typés majoritairement :

- échovirus 13 = 26%
- échovirus 6 = 23%
- coxsachievirus B5 = 11,5%

Si nous comparons nos résultats à ces deux études nous constatons que les types de virus en 2005 au CHU de Limoges correspondent au constat de l'InVS : l'échovirus 30 a été retrouvé en importante proportion.

Pour l'année 2006, l'échovirus 6 arrive en deuxième position à Limoges comme à Clermont-Ferrand. L'échovirus 13 est en première position dans les deux études. Cependant, à Limoges, nous avons diagnostiqué autant d'échovirus 18 que d'échovirus 13 alors qu'il n'y a pas eu ce constat à Clermont-Ferrand.

Dans les deux études, l'échovirus 30 n'a été que peu de fois retrouvé en 2006.

L'échovirus 30 évolue par des pics épidémiques puis semble disparaître pendant plusieurs années durant lesquelles il est en fait responsable de cas sporadiques. Ceci s'explique par l'acquisition d'une immunité pour les patients entrés en contact avec le virus. Après quelques années, lorsque le nombre d'individus non immunisés est redevenu important, une nouvelle épidémie peut se développer (34). C'est pourquoi ce sont les enfants les plus touchés lors de ces épidémies.

II. CLINIQUE

Les patients pour lesquels un entérovirus a été détecté dans le LCR durant les années 2005 et 2006 au CHU de Limoges n'ont pas tous eu les mêmes signes cliniques :

- 70 % des patients ont eu des signes méningés.
- 25 % des patients ont eu une encéphalite.
- Six enfants (8,3% des patients) ont eu des signes liés aux entérovirus (éruptions cutanées, diarrhées, problèmes pulmonaires ou ORL, altération de l'état général,...) sans signe méningé ou encéphalitique.
- Six enfants (8,3% des patients) ont simplement eu une hyperthermie inexplicée et ce sont les analyses qui ont permis de mettre en évidence un entérovirus.

A. Les méningites

Soixante-dix pour-cent des patients observés durant notre étude avaient un tableau de méningite à début souvent brutal ce qui est décrit habituellement dans les cas de méningites à entérovirus (38).

Seuls 4 adultes sur 19 et 6 enfants de plus d'un an sur 38 n'ont pas eu de signes méningés ou seulement une hyperthermie.

En revanche, 12 enfants de moins d'un an n'ont pas eu de signes méningés et ne présentaient qu'une hyperthermie. Parmi les 3 enfants de moins d'un an ayant présenté des signes méningés, seul un a souffert de signes importants.

Nous ne tiendrons donc pas compte de cette classe d'âge dans l'étude des signes méningés.

Les patients atteints avaient un syndrome méningé avec principalement des céphalées intenses associées à des nausées et/ou vomissements. La particularité de ces céphalées était de ne pas être calmées par les traitements antalgiques usuels.

Ainsi, bien souvent, c'est la ponction lombaire qui permet de les atténuer (35, 38).

Ces céphalées étaient le plus souvent, frontales, bilatérales, d'aggravation progressive (dans environ 30% des cas), ou à début brutal (dans 20% des cas). Pratiquement 70% de ces céphalées étaient accompagnées de photophobie et/ou de phonophobie (moins fréquemment que la photophobie).

Ces signes méningés étaient très souvent associés à une fièvre parfois très élevée.

Le syndrome fébrile est souvent la première manifestation de la maladie. Il peut être suivi d'une période d'apyrexie puis d'une reprise de la fièvre avec apparition de signes méningés (35, 38).

L'étude étant rétrospective, il est difficile de savoir si cela était le cas chez certains patients d'autant que la prise de médicaments antalgiques et antipyrétiques peut masquer les variations de température.

Étaient également présents, de manière moins systématique mais tout de même importante, les signes méningés plus spécifiques tels qu'une raideur de la nuque et une constipation. Pour les enfants de moins d'un an, seulement 6,7% ont

présenté une raideur de la nuque alors que 65,8% des enfants d'âge compris entre un et dix-huit ans et 42,1% des adultes présentaient une telle manifestation. Nous avons également recensé cinq cas d'enfants ayant une position en chien de fusil, un avec un signe de Kernig et chez un autre un signe de Brudzinski. Les enfants de plus d'un an sont donc les plus facilement atteints par une raideur de la nuque.

Les observations cliniques rapportées dans la littérature sont très semblables. On y retrouve ainsi un syndrome fébrile dans 76 à 100 % des cas avec des céphalées chez presque 100 % des patients, une raideur de la nuque dans plus de 50% des cas chez les malades âgés de plus d'un ou deux ans et fréquemment une photophobie (38).

Nous avons comparé les résultats constatés chez les adultes et les enfants de plus d'un an avec plusieurs études rétrospectives précédemment faites :

- une étude réalisée dans le Nord de Taiwan sur 333 cas entre 1994 et 2003
- une étude réalisée au Brésil sur 162 cas durant les années 1998 à 2003
- une étude réalisée à Athènes sur 506 enfants d'un service de pédiatrie d'Athènes entre 1994 et 2002

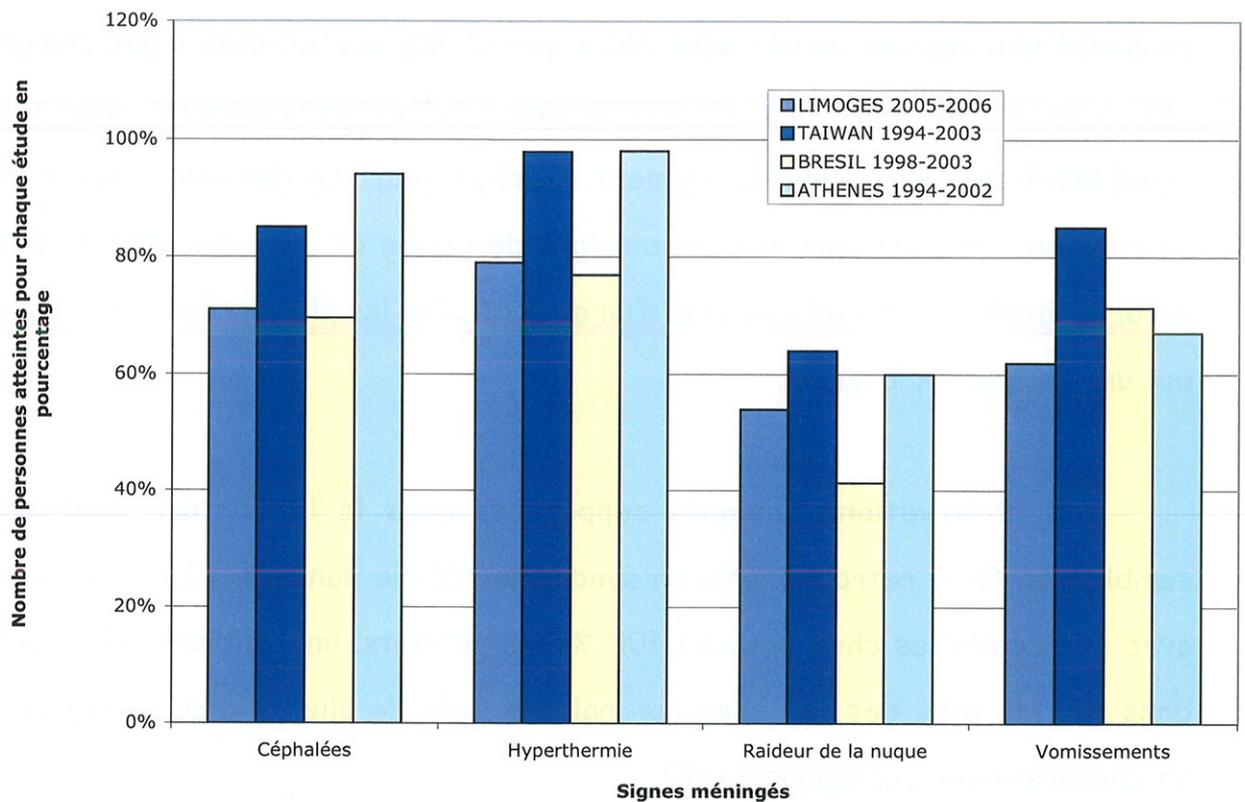


Figure 32 – Comparaison des quatre études

Il est donc important de réaliser une analyse du liquide céphalo-rachidien devant des céphalées violentes inhabituelles car c'est le signe spécifique qui semble être le plus constant.

Nous avons étudié les types d'entérovirus responsables des signes méningés. Malheureusement, nous avons peu de données disponibles, peu d'entérovirus ont été typés. Nous avons cependant pu mettre en évidence plusieurs échovirus 30 ainsi que plusieurs échovirus 13. Ces types de virus seraient donc plus susceptibles de provoquer des méningites.

B. Les encéphalites

Vingt-cinq pour-cent des patients ont souffert de signes encéphalitiques soit :

- 9 adultes sur 19 (47,4%)
- 4 enfants de moins d'un an sur 15 (26,7%)
- 5 enfants de plus d'un an sur 38 (13,2%)

Il est donc évident que les encéphalites à entérovirus sont plus fréquentes chez les adultes. En effet, comme nous l'avons vu dans l'étude de nos dossiers, les entérovirus touchent moins les adultes mais de façon plus importante.

D'après les résultats de la deuxième partie, neuf adultes ont souffert de troubles du comportement avec une majorité présentant des confusions ainsi que des troubles phasiques. Plusieurs adultes ont également souffert de malaises avec ou sans perte de connaissance et trois adultes sur dix-neuf ont été atteints de paralysie.

Effectivement, les entérovirus, de la même famille que les poliovirus, peuvent agir de façon similaire et induire des paralysies. Les paralysies vont être provoquées par une destruction des neurones moteurs du SNC. Le virus détruit les neurones de la corne antérieure de la moelle épinière et les noyaux moteurs des nerfs crâniens ce qui entraîne une paralysie des muscles qui sont innervés par ces neurones.

Des enfants ont été principalement victimes de somnolence, et sur les 53 enfants, un seul (une adolescente de 16,5 ans) a souffert de paralysie, conservant pour séquelle une paralysie faciale périphérique *a frigore*.

Nous avons également pu constater une encéphalite pure chez un enfant, un garçon d'un an qui est arrivé à l'hôpital après avoir subi une crise convulsive généralisée tonico-clonique avec révulsion oculaire, cyanose de moins de cinq

minutes suivie d'une phase post-critique de somnolence, de fatigue. Cet enfant n'a pas eu d'hyperthermie, pas de méningite ni de signes liés aux entérovirus et avait seulement deux éléments dans le LCR. Il n'a eu aucune séquelle.

Les encéphalites étant proportionnellement plus fréquentes et plus sévères chez les adultes, trois d'entre eux ont eu des séquelles : l'un souffrait encore de secousses à type de myoclonies et à l'IRM on retrouvait un hyper signal dans la substance blanche frontale droite un an plus tard, un autre avait des lésions de la substance blanche péri-ventriculaire trois mois après et le dernier a eu un syndrome confusionnel persistant qui s'est amélioré doucement.

Les encéphalites sont souvent isolées. Effectivement, plus de 50% des patients atteints d'encéphalite n'ont pas eu d'autres signes cliniques ou seulement une hyperthermie. Les autres encéphalites ont simplement été accompagnées de quelques signes méningés.

Au niveau de la biologie, dans plus de 60% des encéphalites, il y a moins de 10 éléments dans le LCR (3 patients n'ont pas d'élément du tout et 3 personnes n'en ont qu'un). Cela montre que dans de nombreuses encéphalites, le virus est directement retrouvé dans l'encéphale.

Sur les 18 cas d'encéphalites que nous avons, seuls 3 virus ont été typés. Nous avons ainsi retrouvé deux échovirus 18 et un échovirus 30. L'échovirus 30 n'a pas provoqué une encéphalite pure car 270 éléments ont été retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien et l'encéphalite était accompagnée de signes méningés marqués : hyperthermie, raideur de la nuque, vomissements, céphalées.

L'échovirus 18 a provoqué plus spécifiquement des encéphalites, ces constatations ne sont cependant pas suffisantes pour en déduire que l'échovirus 18 est plus souvent responsable d'encéphalites.

Les signes encéphalitiques restent rares.

Durant toute l'année 2000, le réseau de surveillance a eu connaissance de 0,5% d'atteintes encéphalitiques telles que comas, convulsions, syndrome cérébelleux...

Durant les 12 ans d'observation en France entre 1974 et 1985, moins de 2% d'atteintes de ce type ont été recensées. Dans 19 cas, le sérotype avait pu être identifié, le coxsackievirus B5 avait été mis en cause à 5 reprises. L'échovirus 30, lui, avait été reconnu responsable par 2 fois (5).

C. Autres signes cliniques provoqués par les entérovirus

Les signes liés aux entérovirus comme les éruptions cutanées, les diarrhées, les problèmes pulmonaires, ORL, cardiaques ou plus globalement une altération de l'état général peuvent orienter les cliniciens vers une infection à entérovirus.

En effet, lors de notre étude, nous avons constaté chez 53% des enfants de moins d'un an l'apparition d'éruptions cutanées, 46% ont souffert de diarrhées et 20% ont présenté des signes ORL ou une altération de l'état général.

Un quart des enfants d'un an à dix-huit ans ont eu une altération de l'état général.

Aucun adulte n'a souffert d'éruptions cutanées et d'autres signes liés aux entérovirus ont été retrouvés mais peu fréquemment (maximum 15%).

Bien qu'il soit difficile de faire le diagnostic d'infection méningée à entérovirus et d'identifier le sérotype en cause à partir des observations cliniques, certains signes associés peuvent nous y aider. Ainsi la présence d'un syndrome pied-main-bouche orientera vers une infection à entérovirus 71 ou à coxsackievirus A16. L'échovirus 9 est lui souvent responsable de rash non spécifique (38). Les coxsackievirus donnent volontiers des atteintes cardiaques associées (5).

Durée d'hospitalisation :

- Avec 5,16 jours de moyenne, ce sont les adultes qui restent le plus longtemps hospitalisés.
- Viennent ensuite les nourrissons avec une moyenne de 3,43 jours. L'hospitalisation des enfants d'1 à 18 ans est donc la plus courte. (2,10 jours de moyenne). Cependant, ces deux moyennes ne sont pas significativement différentes.

Cela confirme bien le fait que les enfants sont touchés de façon moins sévère que les adultes.

III. BIOLOGIE

A. Protéine C-réactive (CRP) et inflammation

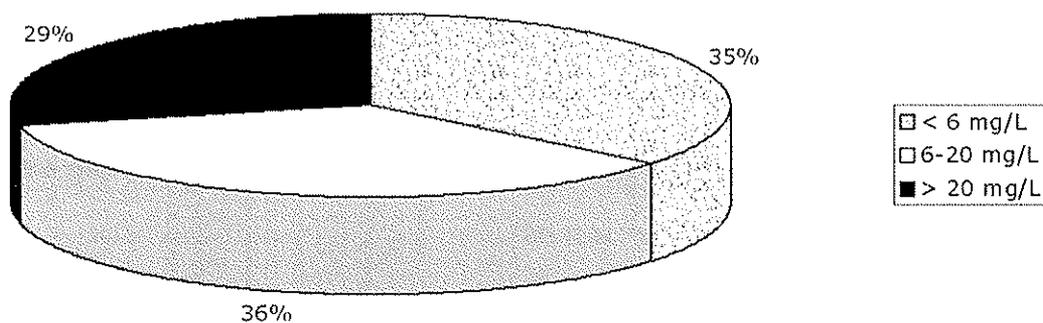


Figure 33 - CRP des patients étudiés

Lors d'une infection virale et plus particulièrement lors d'une infection à entérovirus, on n'observe généralement pas de syndrome inflammatoire et la CRP est normale.

Concernant notre étude, pour les adultes, peu de données sur ce paramètre étaient disponibles.

Nous avons pu en recueillir plus chez les enfants. D'après nos résultats, sur l'ensemble des classes d'âge, dans plus de 70% des cas, la CRP est basse ou peu élevée.

En 2007, un travail similaire a été effectué en Grèce sur 506 enfants (2). Dans cette étude, la CRP était normale dans 47% des cas, entre 6 et 20 mg/L dans 37,2% des cas et inférieure à 20 mg/L dans 15,8% des cas. Nos résultats vont donc dans la même direction qui est celle d'une CRP pas ou peu élevée dans les infections à entérovirus.

Pour ce qui est de la leucocytose, elle est, d'après la littérature, souvent normale. Parfois elle peut être modérément augmentée.

Dans notre étude, la moyenne des leucocytes retrouvés dans le sang est de :

- 9782/mm³ chez les nourrissons
- 12634/mm³ chez les enfants
- 19933/mm³ chez les adultes

Une hyperleucocytose est donc régulièrement retrouvée.

Lors d'une épidémie de méningite aseptique au Japon, la leucocytose était supérieure à 8500/mm³ dans 8,5% des cas. Les auteurs de cette étude ont observé une hyperleucocytose et/ou une élévation de la CRP et/ou une élévation de la vitesse de sédimentation dans 10% des cas mais aucun patient ne présentait une élévation des 3 éléments à la fois (20).

À l'inverse, des cas de méningites bactériennes avec une CRP inférieure à 25mg/L ont été décrits. Cela montre la nécessité d'interpréter ces valeurs avec réserve car elles ne sont pas assez discriminantes (40).

B. La ponction lombaire

□ Prélèvement : En moyenne, le prélèvement chez les adultes est réalisé 2,3 jours après l'apparition des signes cliniques alors que ce délai n'est que de 0,8 jour chez les enfants et les nourrissons. Ceci peut s'expliquer par le fait que les signes sont moins francs chez les adultes et que les adultes vont venir moins rapidement consulter à l'apparition des signes. De plus, peut-être que la prise en charge des enfants est plus rapide de façon à éviter certaines complications pouvant être fatale chez des enfants.

□ Le liquide céphalo-rachidien est généralement **clair** avec un nombre d'éléments inférieur à $500/\text{mm}^3$ (31, 40).

Dans notre étude, le nombre d'éléments retrouvés dans les ponctions lombaires effectuées est en moyenne d'environ $95/\text{mm}^3$ chez les nourrissons, $510/\text{mm}^3$ chez les enfants et $200/\text{mm}^3$ chez les adultes.

Chez 3 adultes, 5 enfants de moins d'un an et 6 enfants de plus d'un an, on ne retrouve aucun élément.

Chez 6 adultes, 10 enfants de moins d'un an et 12 enfants de plus d'un an on retrouve moins de 10 éléments dans le LCR.

Les résultats obtenus sont variables en fonction de la classe d'âge mais dans tous les cas, on retrouve des éléments de façon beaucoup moins importante que dans les méningites bactériennes (où le nombre d'éléments retrouvés est supérieur à $1000/\text{mm}^3$).

Les méningites à entérovirus sont en grande majorité **lymphocytaires** mais il peut exister au départ une prédominance de cellules polynucléées. C'est ce que confirme notre étude. En faisant la moyenne des proportions des types cellulaires retrouvés en fonction de la date du prélèvement, on peut établir l'histogramme suivant :

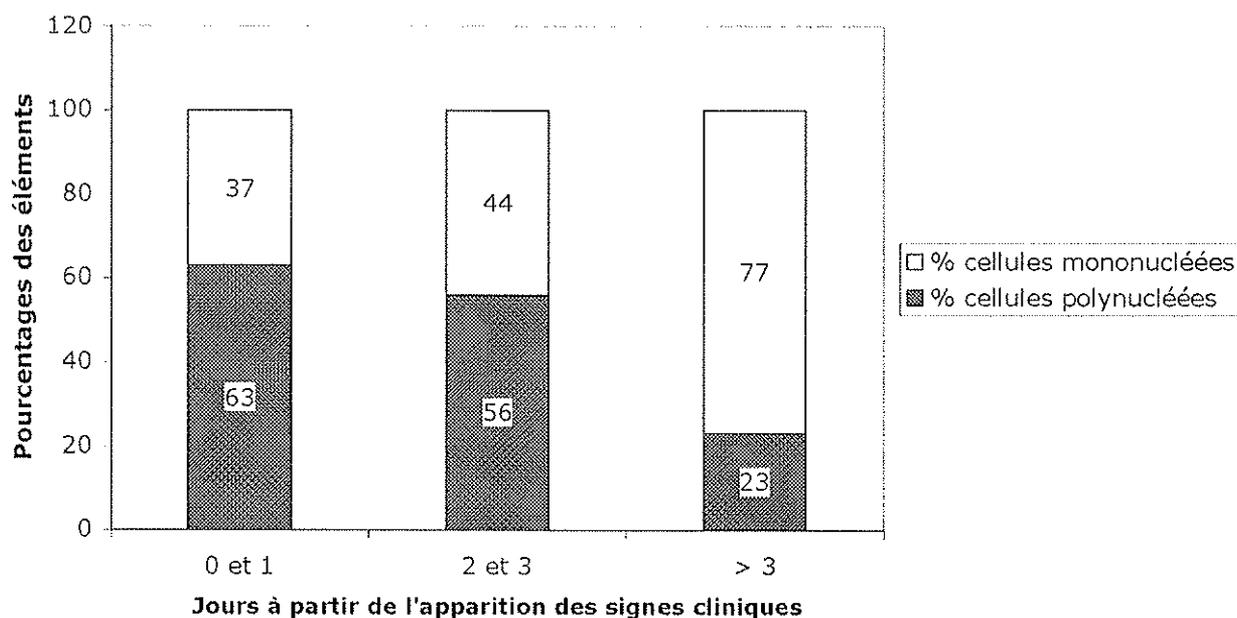


Figure 34 - LCR : Proportion du type d'éléments

La proportion de cellules polynucléées diminue donc au cours du temps, inversement à celle des cellules mononucléées.

Ceci explique que, lorsque l'analyse est réalisée dans les 48 premières heures, il est possible d'observer une pléiocytose à polynucléaires dans les infections à entérovirus (31).

Lors de l'étude réalisée sur une cohorte de 29 patients hospitalisés à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, les auteurs ont observé que le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le LCR était statistiquement plus élevé lorsque la ponction lombaire était réalisée dans les 72 heures suivant le début des signes cliniques. Deux patients de cette étude ayant initialement une formule à polynucléaires dans le LCR ont eu une deuxième ponction lombaire plus tard. Dans les deux cas, celle-ci a montré une inversion de la formule (40).

Une formule panachée peut également se voir (33, 40).

On comprend alors que le diagnostic de méningite aseptique soit difficile.

□ Protéïnorrhachie :

L'analyse du liquide céphalo-rachidien permet de constater une normoprotéïnorrhachie ou une légère hyperprotéïnorrhachie qui ne dépasse pas 1,50g/L dans les méningites virales (25, 38, 40).

Avec une moyenne de 0,43 gramme de protéines par litre chez les enfants et 0,8 g/L chez les adultes, nous avons pu constater cette hyperprotéïnorrhachie modérée chez les patients observés.

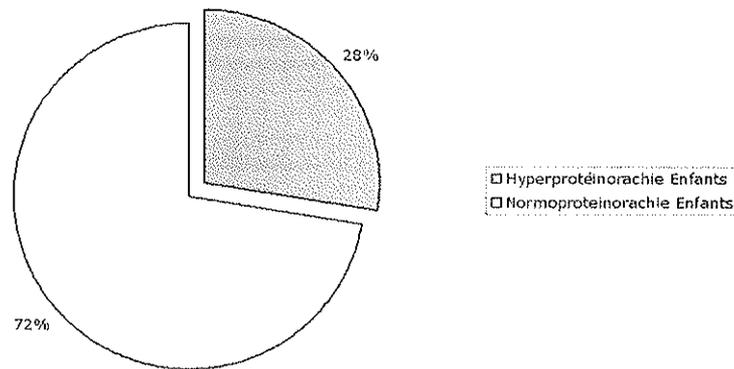


Figure 35 - Protéinorachie - Enfants

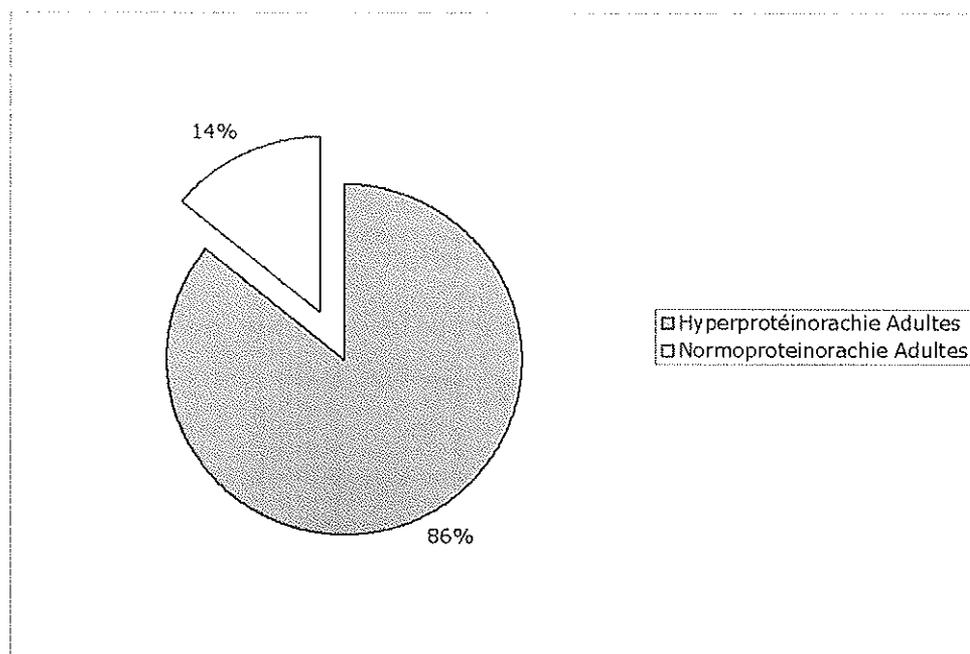


Figure 36 - Protéinorachie - Adultes

Nous retrouvons le plus souvent chez les adultes une légère hyperprotéinorachie. Les concentrations protéiques sont beaucoup plus fréquemment proches des valeurs normales chez les enfants. Cependant, il faut aussi remarquer que les ponctions lombaires sont effectuées en moyenne plus rapidement chez ces derniers.

□ Glycorachie :

Les données concernant la glycémie sont peu nombreuses. Cela dit, en moyenne, tout âge confondu, la glycémie pour les cas étudiés correspond à 1,7 fois la glycorachie. Conformément à la littérature au sujet des méningites virales, nous avons donc pu constater une normoglycorachie chez nos patients.
(25)

□ Nous avons observé durant notre étude 9 cas de formules panachées ainsi que 23 cas de formules avec prédominance de polynucléaires et 15 cas de formules avec prédominance de lymphocytes. Le nombre d'éléments était supérieur ou égal à $500/\text{mm}^3$ dans 8 cas (soit 11,11%), la protéinorachie supérieure à 1,50g/L dans 2 cas.

Au total, dans de nombreux cas, l'analyse première du liquide céphalo-rachidien n'est pas discriminante pour orienter vers une étiologie virale. Il est donc d'autant plus difficile de différencier une méningite aseptique d'une méningite bactérienne décapitée et cela explique le nombre d'hospitalisation, de prescription d'examen complémentaires et de traitements antibiotiques empiriques prescrits malgré un tableau clinique rassurant.

Nous avons étudié l'influence des données biologiques sur la prescription d'anti-infectieux par les cliniciens :

Concernant les adultes :

- Dans deux cas des bêta-lactamines ont été prescrites en raison d'une prédominance de polynucléaires dans le LCR.
- Chez une personne, une céphalosporine de troisième génération a été prescrite à la suite de l'examen clinique et le traitement arrêté devant la prédominance lymphocytaire.
- Deux patients ont reçu une association Zovirax® - bêta-lactamine. Dans un cas, la formule du LCR était panachée et dans l'autre à prédominance lymphocytaire.
- Enfin, un patient a reçu de la Rocéphine® uniquement devant une hyperthermie mais il était immunodéprimé (chimiothérapie).

Concernant les enfants de moins d'un an :

- Trois enfants de moins d'un an ont reçu l'association Claforan® + Gentalline + Clamoxyl® devant une formule à prédominance de polynucléaires.
- Un enfant a reçu l'association Claforan® + vancomycine devant une formule panachée.
- Un enfant avait une prédominance de lymphocytes et a eu un traitement à base de Claforan®, de Clamoxyl®, de Gentalline® et de Zovirax®. Cet enfant a été traité aux urgences avant les résultats de la ponction lombaire. Au vu des résultats de la ponction lombaire, les antibiotiques ont été arrêtés.

Concernant les enfants de plus d'un an :

- Dans six cas, une formule de LCR à prédominance de polynucléaires a conduit à l'association Claforan® + vancomycine
- Cette association d'antibiotique a été utilisée dans un cas au vu d'une formule panachée, ce patient étant déjà traité par Augmentin® deux jours avant la ponction lombaire pour une angine.
- Un autre enfant était sous Augmentin® pour une angine en arrivant à l'hôpital. Après une analyse d'urine, il est mis sous Rocéphine® + Gentalline® pour suspicion de pyélonéphrite. Suite à une dégradation de l'état de l'enfant, une ponction lombaire a été réalisée, révélant 100% de lymphocytes. L'antibiothérapie a alors été stoppée.

Comme nous l'avons vu précédemment, la ponction lombaire, si elle est réalisée moins de 72 heures après l'apparition des signes cliniques, donne souvent une formule à prédominance de polynucléaires neutrophiles. Devant un tel résultat, l'étiologie bactérienne ne peut être écartée, ce qui justifie la prescription d'antibiotiques lors de ces méningites pourtant virales.

C. Diagnostic virologique

L'intérêt des différents sites de prélèvement pour la culture est relativement constant en fonction de l'âge.

Le meilleur rendement est obtenu sur les prélèvements de selles avec 20 prélèvements positifs sur 29 réalisés (soit 69%). En effet, dans les selles, l'entérovirus est présent en grande quantité et pendant longtemps car il y est excrété même après que la maladie soit guérie. Le diagnostic sur prélèvement de selles se fait grâce à la culture cellulaire.

Viennent ensuite ceux de gorge avec 11 sur 34 (32%). La porte d'entrée des entérovirus étant la gorge, les cultures des prélèvements de gorge auront plus de chance d'être positives en premier. Le virus n'y reste toutefois pas très longtemps. Les prélèvements de gorge sont cultivés sur des cellules.

Les prélèvements à plus faible rendement sont donc ceux de liquide céphalo-rachidien : 12 sur 49 (24,5%). Ceci peut s'expliquer par le fait que les charges virales sont plus élevées dans les prélèvements de gorge et de selles que dans le LCR (13) et que le virus est présent de manière transitoire dans le liquide céphalo-rachidien. Le diagnostic sur prélèvement de liquide céphalo-rachidien se fait donc en général par PCR et culture. Cependant, l'isolement d'un entérovirus dans le liquide céphalo-rachidien est la preuve qu'il est à l'origine de la méningite.

Enfin, l'observation la plus remarquable est sans doute les progrès obtenus grâce à la PCR.

Au total, trente-deux patients ont eu une ou plusieurs cultures négatives et seize patients n'ont pas eu de prélèvements mis en culture. Donc, pour ces quarante-huit patients sur les soixante-douze diagnostiqués (soit 66,7%), seule la PCR sur le liquide céphalo-rachidien a permis de mettre en évidence l'entérovirus.

Ces chiffres mettent en avant l'amélioration du diagnostic grâce à la PCR.

CONCLUSION



Notre étude montre la complexité d'appréhension et de prise en charge des encéphalites et méningites à entérovirus.

D'un point de vue épidémiologique, nos résultats confirment les données des instances nationales avec une nette prédominance de l'échovirus 30 en 2005 et de façon plus globale l'apparition d'épidémies lors de fortes chaleurs.

Le diagnostic clinique reste basé sur de multiples facteurs. Nous avons cependant pu remarquer que des céphalées violentes résistant aux antalgiques de premier niveau, en dépit de l'absence de spécificité, constituent le signe le plus constant pouvant orienter vers un entérovirus.

Même si certains rapprochements peuvent être effectués entre les signes cliniques ou biologiques et les types viraux, il reste difficile d'établir des liens en raison du nombre trop peu important de typages réalisés.

Les premiers résultats biologiques à la disposition du clinicien, et notamment une légère réaction inflammatoire inconstante, sont souvent peu discriminants. Nous avons pu établir un délai beaucoup plus court entre l'apparition des signes et la réalisation de la ponction lombaire chez les enfants que chez les adultes. La prédominance d'éléments polynucléés du liquide céphalo-rachidien, fréquente au début, oblige à ne pas exclure une étiologie bactérienne

et justifie une antibiothérapie pourtant inefficace. La grande majorité de ces traitements a été arrêtée lorsque le caractère viral était prouvé.

Les méningites virales restent bien plus fréquentes que les méningites bactériennes et les entérovirus en étant la cause principale, l'utilisation optimale des nouveaux outils diagnostiques comme la PCR est donc capitale en terme de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

.....

- 1 - ANAPATHWEB. Cellule de Malassez. In : Site d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital Necker. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.anapath.necker.fr/site/CYT/txt/cytmal.html>. (Page consultée le 31/05/2007)
- 2 - ATHANASIOS G.M., VASSILIKI P.S., CHRISTOS H., et al. Aseptic Meningitis in Children : Analysis of 506 cas. In : PloS one. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0000674>. (Page consultée le 26/09/2007)
- 3 - ATKINSON P.J., SHARLAND M., MAGUIRE H. Predominant enteroviral serotypes causing meningitis. Archives of Disease in Childhood, 1998, 78, p. 373-374
- 4 - BOST-BRU C., PLANTAZ D. Méningites infectieuses de l'enfant. In : Corpus médical de la faculté de Grenoble. Site d'enseignement de la faculté de médecine de Grenoble. [en ligne]. Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/pedia/malinfped/96/lecon96.htm>. (Page consultée le 07/08/2007)
- 5 - CELERS J., CELERS P., BERTOCCHI A. Les entérovirus non poliomyélitiques en France de 1974 à 1985. Pathologie Biologique, 1988, 36, p. 1221-1226

- 6 - CENTRE NATIONAL DES CONCOURS D'INTERNAT. Valeurs biologiques usuelles - concours d'internat en pharmacie. In : Site du CNCI [en ligne]. Disponible sur : www.cnici.univ-paris5.fr/pharmacie/Poso-vbh_8e_022004.pdf. (page consultée le 07/10/2007)
- 7 - CHAO-CHING H., CHING-CHUAN L., YING-CHAO C., et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infections. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, p. 936-942
- 8 - COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE NEUROLOGIE. Méningites infectieuses et méningoencéphalites chez l'adulte. In : Université de Rouen. Site de l'université de Rouen. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=145&LANGUE=0>. (Page consultée le 07/08/2007)
- 9 - DECOSTER A. Picornavirus. In : Cours de Microbiologie de la Faculté de Médecine libre de Lille. [en ligne]. Disponible sur : <http://anne.decoster.free.fr/d1viro/vpicorn0.html>. (Page consultée le 26/09/2007)
- 10 - DOMMERGUES M.A., HARZIC M., GOBERT M.E., et al. Epidémie estivale de méningites à entérovirus en 2005 : expérience d'un service de pédiatrie générale. *Archives de Pédiatrie*, 2007, 14, p. 964-970
- 11 - DOS SANTOS G.P., SKRABA I., OLIVEIRA D., et al. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998-2003. *Journal of Medical Virology*, 2006, 78, p. 98-104

- 12 - DUMAIDI K., FRANTZIDOU F., PAPA A., et al. Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2006 : diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations. *Journal of Clinical Laboratory Analyses*, 2006, 20, p. 177-183
- 13 - FARGEOT A. Infections à entérovirus en pédiatrie. Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 2002, 107 p.
- 14 - FAURE E. La méningite. In : *Caducee.net*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.caducee.net/Dossierspecialises/infection/meningite.asp#virale>. (Page consultée le 04/10/2007)
- 15 - GAUDIN O.G. Entérovirus. *Encyclopédie médico-chirurgicale, Maladies Infectieuses et Parasitaires*. 1991, 11, 8056, 8p.
- 16 - HURAUX J.M. Entérovirus et virus des gastroentérites. In : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Site de la Pitié-Salpêtrière. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.9.html>. (Page consultée le 07/08/2007)
- 17 - HURAUX J.M. Généralités sur les Entérovirus. In : Module d'enseignement de la Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière Université Paris VI. [en ligne]. Disponible sur : http://www.france-infectieux.org/virus/basic/basic_vir_4_A.htm (Page consultée le 04/10/2007)
- 18 - INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE. Surveillance des entérovirus en France, 2001-2003. In : Site de l'Institut National de Veille Sanitaire. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/enterovirus.html> (Page consultée le 08/01/2008)

- 19 - INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE. Epidémie de méningites virales en France : le point au 1er août 2005. In : Site de l'Institut National de Veille Sanitaire. [en ligne]. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/presse/2005/le_point_sur/meningites_010805/index.html (Page consultée le 09/01/2008)
- 20 - KENJIRO G., KOICHI K., HIROMICHI T., et al. Echovirus type 9 epidemic in Kagoshima, Southern Japan : seroepidemiology and clinical observation of aseptic meningitis. *Pediatric Infectious Disease*, 1995, 14, p. 787-791
- 21 - KENNETH L.T. Maladies du système nerveux induites par les virus et les prions. In : ISSELBACHER K.J., BRAUNWALD E., WILSON et al. *Harrison Medecine Interne*. Paris : Arnette S.A., 1995, p. 2309-2320
- 22 - KUPILA L., VUORINEN T., VAINIONPAA R., et al. Diagnosis of Enteroviral Meningitis by Use of Polymerase Chain Reaction of Cerebrospinal Fluid, Stool, and Serum Specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40, p. 982-987
- 23 - LAFON M.E. Méthode de diagnostic virologique. In : *Campus de microbiologie médicale*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/methodediag.html>. (Page consultée le 04/10/2007)
- 24 - LEBUISSON A., ROZENBERG F., LEBON P. Enterovirus : Aspects épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. *Feuillets de Biologie*, 2007, 278, p. 17-24

- 25 - MAMMETTE A. *Virologie Médicale*. Lyon : Presses Universitaires, 2002, 798 p. (Azay)
- 26 - MATSUBARA T., MATSUOKA T., KATAYAMA K., et al. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 32, p.471-474
- 27 - McMINN P., STRATOV I., NAGARAJAN L., et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, mouth disease in western Australia. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32, p. 236-242
- 28 - MIRAND A., HENQUELL C., ARCHIMBAUD C. et al., Prospective Identification of Enteroviruses Involved in Meningitis in 2006 through Direct Genotyping in Cerebrospinal Fluid. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, 46, p. 87-96
- 29 - MODLIN J.F., POLK B.F., HORTON P., et al. Perinatal echovirus infection : risk of transmission during a community outbreak. *New England Journal of Medicine*, 1981, 305, p. 368-371
- 30 - MODLIN J.F. Introduction to picornaviridae. In : Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and practice of infectious disease*. Philadelphia : Churchill livingston, 2000, p.1888-1895
- 31 - MODLIN J.F. Introduction to picornaviridae. In : Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and practice of infectious disease*. Philadelphia : Churchill livingston, 2000, p. 1904-1916

- 32 - MONTHO H., ENG-RIN C., KWO-HSIUNG H., et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, p. 929-935
- 33 - NOEL V., LORTHOLARY O. Méningites infectieuses à liquide clair. *Revue du Praticien*, 1996, 46, p. 1665-1672
- 34 - OBERSTE M.S., MAHER K., KENNETT M.L., et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of echovirus type 30 : genotypes correlate with temporal dynamics of echovirus 30 isolation. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, 37, p. 3928-3933
- 35 - OLIVOT J.M., BEMISTY S., LEVY R., et al. Meningite à entérovirus de l'adulte. *Revue Neurologique*, 1998, 154, p. 429-430
- 36 - POTHIER P. Picornaviridae. In : *Campus de microbiologie médicale*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/picornaviridae2.html>. (Page consultée le 07/08/2007)
- 37 - RICE S.K., HEINL R.E., THORNTON L.L., et al. Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enterovirus meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20, p. 31-37
- 38 - ROTBART H.A. Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome. In : SCHELD W.M., WHITLEY R.J., DURACK D.T. *Infection of the central nervous system*. New-York : Raven Press, 1991, p. 19-28

- 39 - ROTBART H.A. Treatment of picornavirus infections. *Antiviral Research*, 2002, 53, p. 83-98
- 40 - SENE D., BOSSI P., ZELLER V., et al. Méningite virale aiguë. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de 29 patients hospitalisés. *Presse Médicale*, 2002, 31, p. 254-258
- 41 - STORCH G. A. *Essentials of Diagnostic Virology*. 1^{ère} éd. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000, 340 p.
- 42 - WHITE D.O., FENNER F.J. *Medical Virology*. 4^{ème} éd. Academic press, 1994, 603 p.
- 43 - YANG T.T., HUANG L.M., LU C.Y., et al. Clinical features and factors of unfavorable outcomes for non-polio enterovirus infection of the central nervous system in northern Taiwan, 1994-2003. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2005, 38, p. 417-424

TABLE DES MATIÈRES

.....

INTRODUCTION	p. 13
PREMIERE PARTIE : LES ENTÉROVIRUS	p. 15
I. Généralités	p. 17
A. Définition	p. 17
B. Famille des Picornaviridae	p. 18
1. Introduction	p. 18
2. Classification des Picornaviridae	p. 18
C. Historique	p. 20
D. Structure	p. 22
1. Structure génomique	p. 23
2. Les protéines virales	p. 26
3. La structure antigénique	p. 28
E. Epidémiologie et transmission	p. 30
F. Immunité	p. 33
G. Multiplication	p. 34
II. Pouvoir pathogène et manifestations cliniques	p. 39
A. Physiopathologie	p. 39
B. Manifestations cliniques	p. 42
1. Les manifestations neurologiques	p. 46

2. Les manifestations cardiaques et musculaires	p. 53
3. Atteintes cutané-muqueuses	p. 54
4. Manifestations respiratoires	p. 56
5. Atteintes oculaires	p. 56
6. Manifestations hépatiques et digestives	p. 57
7. Les infections néonatales	p. 58
8. Les autres pathologies	p. 59
III. Diagnostic	p. 61
A. Orientation	p. 61
1. Analyse du sang	p. 61
2. Analyse du liquide céphalo-rachidien	p. 62
3. Autre outil : l'interféron alpha	P. 63
B. Diagnostic virologique	p. 63
1. Diagnostic direct	p. 63
a) Prélèvements	p. 63
b) Culture virale	p. 64
c) Biologie moléculaire	p. 69
2. Diagnostic indirect : sérologie	p. 71
IV. Prise en charge thérapeutique	p. 73
A. Thérapeutiques utilisables	p. 73
1. Pléconaril	p. 73
2. Immunoglobulines intraveineuses	p. 74

B. Molécules en développement pour le traitement des infections à entérovirus	p. 75
1. Inhibiteurs de la protéine 3A	p. 75
2. Inhibiteurs de la protéine 3C	p. 75
C. Prévention	p. 75

DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE DES DOSSIERS p. 77

Moyens de réalisation de cette étude p. 79

I. Étude épidémiologique p. 81

A. Répartition selon l'âge p. 81

B. Répartition selon le sexe p. 83

C. Répartition mensuelle p. 84

D. Durée d'hospitalisation p. 86

E. Entourage des patients et manifestations p. 87

cliniques précédant la méningite

 1. Concernant les adultes p. 87

 2. Chez les enfants de moins d'un an p. 87

 3. Concernant les enfants de plus d'un an p. 87

II. Bilan des signes cliniques p. 89

A. Signes méningés p. 89

 1. Les enfants de moins d'un an p. 89

2. Les enfants de plus d'un an	p. 89
3. Chez les adultes	p. 89
4. Bilan des signes méningés des 72 patients	p. 90
5. Les différentes céphalées	p. 90
a) Chez les enfants	p. 90
b) Chez les adultes	p. 91
B. Signes encéphalitiques	p. 92
1. Les enfants de moins d'un an	p. 92
2. Les enfants d'âge compris entre un an et 18 ans	p. 92
3. Les adultes	p. 92
4. Bilan des signes encéphalitiques des 72 patients	p. 93
C. Signes liés aux entérovirus	p. 93
1. Chez les enfants de moins d'un an	p. 93
2. Chez les enfants de plus d'un an	p. 94
3. Chez les adultes	p. 94
4. Bilan des signes liés aux entérovirus chez les 72 patients	p. 94
D. Séquelles observées chez certains patients	p. 95
1. Séquelles chez les adultes	p. 95
2. Séquelles chez les enfants	p. 96

III. Étude des résultats biologiques

A. Cultures et typages	p. 97
1. Cultures	p. 97
a) Chez les enfants de moins d'un an	p. 97
b) Chez les enfants de plus d'un an	p. 98

c) Chez les adultes	p. 98
2. Typages	p. 100
a) Chez les enfants de moins d'un an	p. 100
b) Chez les enfants d'âge compris entre un et 18 ans	p. 100
c) Chez les adultes	p.101
d) Sur les 72 patients	p. 101
3. Les différents types de virus dans le temps	p. 102
B. Analyse du sang	p. 103
1. Chez les enfants de moins d'un an	p. 103
2. Chez les enfants d'âge compris entre un et 18 ans	p. 104
3. Chez les adultes	p. 104
C. Analyse du liquide céphalo-rachidien	p. 105
1. Les enfants de moins d'un an	p. 105
2. Les enfants de plus d'un an	p. 106
3. Les adultes	p. 106
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	p. 107
I. Epidémiologie	p. 109
A. Âge et sexe des patients	p. 110
B. Périodes et sérotypes	p. 112

II. Clinique	p. 119
<i>A. Les méningites</i>	p. 119
<i>B. Les encéphalites</i>	p. 123
<i>C. Autres signes cliniques provoqués par les entérovirus</i>	P. 125
III. Biologie	p. 127
<i>A. Protéine C-Réactive (PCR) et inflammation</i>	p. 127
<i>B. La ponction lombaire</i>	p. 128
<i>C. Diagnostic virologique</i>	p. 136
CONCLUSION	p. 139
BIBLIOGRAPHIE	p. 141
TABLE DES MATIERES	p. 149
TABLE DES FIGURES	p. 155
TABLE DES TABLEAUX	p. 157
SERMENT DE GALIEN	p. 159

TABLE DES FIGURES

.....

<i>Figure 1 - Entérovirus au microscope électronique</i>	p. 22
<i>Figure 2 - ARN simple brin de polarité positive des Picornaviridae</i>	p. 23
<i>Figure 3 - Organisation génomique des entérovirus</i>	p. 23
<i>Figure 4 - Structure secondaire IRES</i>	p. 24
<i>Figure 5 - Transmission des entérovirus</i>	p. 29
<i>Figure 6 - Multiplication des entérovirus</i>	p. 34
<i>Figure 7 - Attachement, pénétration, décapsidation</i>	p. 35
<i>Figure 8 - Réplication du génome à l'intérieur du cytoplasme et encapsidation</i>	p. 36
<i>Figure 9 - Synthèse et maturation protéique</i>	p. 37
<i>Figure 10 - Physiopathologie des infections à entérovirus</i>	p. 40
<i>Figure 11 - Physiopathologie des infections à entérovirus</i>	p. 41
<i>Figure 12 - Syndrome main-pied-bouche</i>	p. 54
<i>Figure 13 - Étape de transcription inverse</i>	p. 66
<i>Figure 14 - Principe de la réaction de PCR</i>	p. 67
<i>Figure 15 - Principe d'une PCR nichée</i>	p. 68
<i>Figure 16- Principe de l'ENTEROVIRUS CONSENSUS®</i>	p.70
<i>Figure 17 - Répartition des 72 patients infectés selon l'âge</i>	p. 81
<i>Figure 18 - Proportion d'hommes et de femmes infectés en fonction de leur âge</i>	p. 84
<i>Figure 19 - Répartition des patients atteints de méningite à entérovirus Au cours des années 2005 et 2006</i>	p. 85

<i>Figure 20 - Caractéristique des céphalées des enfants et des adultes atteints</i>	p. 91
<i>Figure 21 – Répartition des signes encéphalitiques selon les patients</i>	p. 93
<i>Figure 22 - Types de prélèvements et cultures des enfants de moins d'un an</i>	p. 99
<i>Figure 23 - Types de prélèvements et cultures des enfants de plus d'un an</i>	p. 99
<i>Figure 24 - Types de prélèvements et cultures des adultes atteints</i>	p. 99
<i>Figure 25 - Les différents types d'entérovirus identifiés durant les Années 2005 et 2006 au CHU de Limoges</i>	p. 102
<i>Figure 26 - Comparaison du sex-ratio de différentes études</i>	p. 110
<i>Figure 27 - Catégories d'âge des patients de Limoges en 2005 et 2006</i>	p. 111
<i>Figure 28 - Catégories d'âge des patients en France entre 2001 et 2003</i>	p. 111
<i>Figure 29 - Sérotypes identifiés au CHU de Limoges en 2005 et 2006</i>	p. 113
<i>Figure 30 - Sérotypes identifiés au CHU de Limoges en fonction de l'année</i>	p. 115
<i>Figure 31 - Données de l'InVS</i>	p. 116
<i>Figure 32 - Comparaison des quatre études</i>	p. 122
<i>Figure 33 - CRP des patients étudiés</i>	p. 127
<i>Figure 34 - LCR : Proportion du type d'éléments</i>	p. 130
<i>Figure 35 - Protéïnorachie – Enfants</i>	p. 132
<i>Figure 36 - Protéïnorachie – Adultes</i>	p. 132

TABLE DES TABLEAUX

.....

<i>Tableau 1 - Syndromes causés par les entérovirus non poliomyélitiques</i>	p. 45
<i>Tableau 2 - Tableau récapitulant les principaux signes cliniques</i>	p. 60
<i>Tableau 3 - Répartition des enfants infectés en fonction de l'âge par tranches de 1 an</i>	p. 82
<i>Tableau 4 - Proportion d'hommes et de femmes sur les 72 cas étudiés</i>	p. 83
<i>Tableau 5 - Répartition mensuelle des patients atteints durant les années 2005 et 2006</i>	p. 84
<i>Tableau 6 – Répartition des signes méningés selon les patients</i>	p.90
<i>Tableau 7 – Répartition des signes liés aux entérovirus selon les patients</i>	p. 94
<i>Tableau 8 - Cultures positives en fonction du prélèvement chez les 15 enfants de moins d'un an</i>	p. 97
<i>Tableau 9 - Cultures positives en fonction du prélèvement chez les 38 enfants d'un à 18 ans</i>	p. 98
<i>Tableau 10 - Cultures positives en fonction du prélèvement chez les 19 adultes atteints</i>	p. 98
<i>Tableau 11 - Bilan sanguin des enfants de moins d'un an</i>	p. 103
<i>Tableau 12 - Bilan sanguin des enfants de plus d'un an</i>	p. 104
<i>Tableau 13 - Bilan sanguin des adultes</i>	p. 104
<i>Tableau 14 - Biologie du LCR des enfants de moins d'un an</i>	p. 105
<i>Tableau 15 - Biologie du LCR des enfants de plus d'un an</i>	p. 106
<i>Tableau 16 - Biologie du LCR des adultes</i>	p. 106

SERMENT DE GALIEN



Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel .

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3309

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



**RIBIERRE Géraldine - BILAN DES MÉNINGITES ET ENCÉPHALITES A
ENTÉROVIRUS DIAGNOSTIQUÉES EN 2005-2006 AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE LIMOGES**

PUBLIQUE - Thèse : Faculté de Pharmacie (laboratoire de Virologie) ; Limoges : 2008

RÉSUMÉ :

Cette étude recense l'ensemble des encéphalites et des méningites à entérovirus au CHU de Limoges sur une période de deux ans (2005-2006).

Les patients sont classés par catégories d'âge.

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques sont analysées et comparées à celles de la littérature. Ceci a permis de mettre en évidence les différences de prise en charge en fonction de l'âge.

La diversité des manifestations cliniques et la biologie, peu évocatrice au départ, rendent le diagnostic de ces infections difficiles. Il faut cependant se méfier de ces infections car, si certaines formes sont bénignes ou peuvent même passer inaperçues, d'autres peuvent être graves et entraîner des complications.

C'est pourquoi un diagnostic biologique grâce à la PCR est important.

MOTS CLÉS : Entérovirus, méningite aseptique, encéphalite, Limoges, 2005-2006

SUMMARY :

This study covers all the cases of encephalitis and meningitis related to various enteroviruses observed at the Limoges CHU over a two year period (2005-2006).

Epidemiological, clinical and biological data are analyzed and compared to bibliographic data. Depending on patient age, differences in the impact of the viral infection and consequences in the patient care are seen.

Versatility of clinical manifestations and high variability of biological data make the diagnosis of these infections quite difficult.

Although most of these infections are mild some of them might be serious and may lead to severe complications.

That's why a biological diagnosis by the use of PCR is important.

KEY WORDS : Enteroviruses, aseptic meningitis, encephalitis, Limoges, 2005-2006

Madame S. ROGEZ, Professeur des universités.....Président du jury
Madame M.H. Caudet de Boisse, Docteur en pharmacie.....Membre du jury
Madame S. Delebasse-Mexmain, Maître de conférences.....Membre du jury
Madame A. Lienhardt-Roussie, Professeur des universités.....Membre du jury
Monsieur P. Weinbreck, Professeur des universités.....Membre du jury