

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNEE 2002

N°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale**

**Présentée et soutenue publiquement le
A CRETEIL (PARIS XII)**

**Par MARCHAL Muriel
Née le 19/02/1972 à Paris 18^{ème}**

**TITRE : Epidémie de méningites à entérovirus. Aspects épidémiologiques, cliniques et
biologiques.**

**DIRECTEUR DE THESE :
M. le Docteur Olivier PATEY**

**LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

**Signature du
Directeur de thèse**

**Cachet de la bibliothèque
universitaire**

Tous mes remerciements à M. le Docteur Olivier PATEY
qui a accepté d'être mon directeur de thèse ainsi qu'à
Mme le Docteur Denise ANTONA de l'Institut de Veille
Sanitaire pour l'aide qu'elle m'a apportée.

A tous mes proches.

Table des matières

1. Introduction	page 8
2. Matériel et méthode	page 10
3. Résultats	page 12
A. Epidémiologie	page 12
B. Clinique	page 16
C. Biologie	page 17
a. Résultats biologiques sanguins	page 17
b. Analyse du LCR	page 19
D. Examens complémentaires	page 23
E. Traitement	page 24
F. Evolution	page 25
G. Résultats des patients ayant bénéficié de la recherche d'entérovirus dans le LCR	page 26
4. Rappel sur les entérovirus	page 27
A. Généralités sur les entérovirus	page 27
B. Epidémiologie	page 27

C. Transmission	page 28
D. Pathogénie	page 28
E. Manifestations cliniques	page 29
a. Atteintes du système nerveux central	page 31
b. Atteintes cutanéomuqueuses	page 33
c. Atteintes digestives	page 33
d. Atteintes musculaires	page 34
e. Atteintes cardiaques	page 34
f. Atteintes respiratoires	page 34
g. Atteintes oculaires	page 35
h. Diabète juvénile insulinodépendant	page 35
i. Atteintes hépatiques	page 35
j. Autres manifestations	page 36
F. Méthodes diagnostiques	page 36
a. Méthodes diagnostiques directes	page 36
b. Méthodes diagnostiques indirectes : la sérologie	page 38
G. Les traitements	page 38
5. Discussion	page 40
6. Conclusion	page 62

Liste des illustrations

Carte N°1 : secteur de l'hôpital intercommunal de Villeneuve Saint-Georges	page 10
Carte N°2 : répartition géographique des patients	page 15

Tableau N°1 : description des patients	page 13
Tableau N°2 : signes cliniques observés par ordre de fréquence	page 17
Tableau N°3 : résultats de l'hémogramme et de la CRP de chaque patient à l'arrivée aux urgences	page 18
Tableau N°4 : résumé des résultats de l'hémogramme et de la CRP	page 19
Tableau N°5 : résumé des résultats d'analyse du liquide céphalo-rachidien	page 20
Tableau N°6 : résultats de l'analyse cytochimique du LCR pour chaque patient	page 22
Tableau N°7 : comparaison de la prise en charge des patients ayant eu une recherche d'entérovirus par PCR (groupe A) et de ceux n'en ayant pas bénéficié (groupe B)	page 26
Tableau N°8 : différentes infections dues aux coxsachievirus et aux échovirus	page 30

Graphique N°1 : représentation du nombre de cas de méningite aseptique hospitalisés chaque mois	page 14
Graphique N°2 : comparaison du nombre de patients hospitalisés et du nombre de patients traités	page 24
Graphique N°3 : représentation des sérotypes d'entérovirus identifiés en France durant l'année 2000	page 41
Graphique N°4 : répartition des infections à échovirus 30 par tranches d'âge en France en 2000	page 45
Graphique N°5 : répartition par tranches d'âge des cas de syndromes cérébro-méningés rapportés en France durant l'année 2000	page 46
Graphique N°6 : comparaison du nombre de patients avec pléiocytose à polynucléaires dans le LCR traités et non traités	page 53

1. INTRODUCTION

L'année 2000 a été marquée par une épidémie nationale d'infections à entérovirus. Ses manifestations cliniques ayant été multiples, nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement aux cas de méningites aseptiques qui ont été prédominants durant cette épidémie.

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

Parmi les différents sérotypes, certains montrent un neurotropisme plus important. C'est le cas des échovirus parmi lesquels l'échovirus 30 qui a été identifié par le laboratoire de virologie à Lyon (centre national de référence des entérovirus) comme étant l'agent responsable de cette épidémie de méningites. Comme dans la majorité des cas d'infections par entérovirus, celle-ci a été observée durant le printemps et l'été de l'année 2000 et a touché plus particulièrement les enfants.

Nous avons étudié ici les données locorégionales se rapportant aux cas de méningites aseptiques de l'adulte observés dans un hôpital de la région parisienne, le centre hospitalier intercommunal de Villeneuve Saint-Georges.

Les aspects cliniques et biologiques ont été décrits et nous avons tenté d'analyser les différences de prise en charge des patients hospitalisés.

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'exams complémentaires inutiles.

La prise en charge est rendue d'autant plus difficile que la méthode diagnostique traditionnelle par culture est longue et son résultat souvent rendu après la sortie du patient.

L'utilisation depuis quelques années de la biologie moléculaire permettant une recherche du génome de l'entérovirus par Polymerase Chain Reaction a pris ainsi un grand intérêt. Cette technique permet dans certains cas un diagnostic rapide et peut alors avoir un impact sur la prise en charge du patient.

Certains patients de notre étude ont bénéficié de cette recherche d'entérovirus par Polymerase Chain Reaction dans le liquide céphalo-rachidien et nous avons cherché à savoir si cela avait eu une influence sur la durée d'hospitalisation, la mise en route d'un traitement antibiotique ou sur la prescription d'exams complémentaires.

Cette technique tout comme la culture a t'elle des limites ? Permet-elle chaque fois de raccourcir la durée d'hospitalisation ? Qu'en est-il de l'impact économique ?

2. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective de mars à octobre 2000 dans laquelle nous avons inclus tous les cas de méningite aseptique de l'adulte de plus de 15 ans observés au centre hospitalier de Villeneuve Saint-Georges. Ont été exclus les cas prouvés de méningite zostérienne ou herpétique.

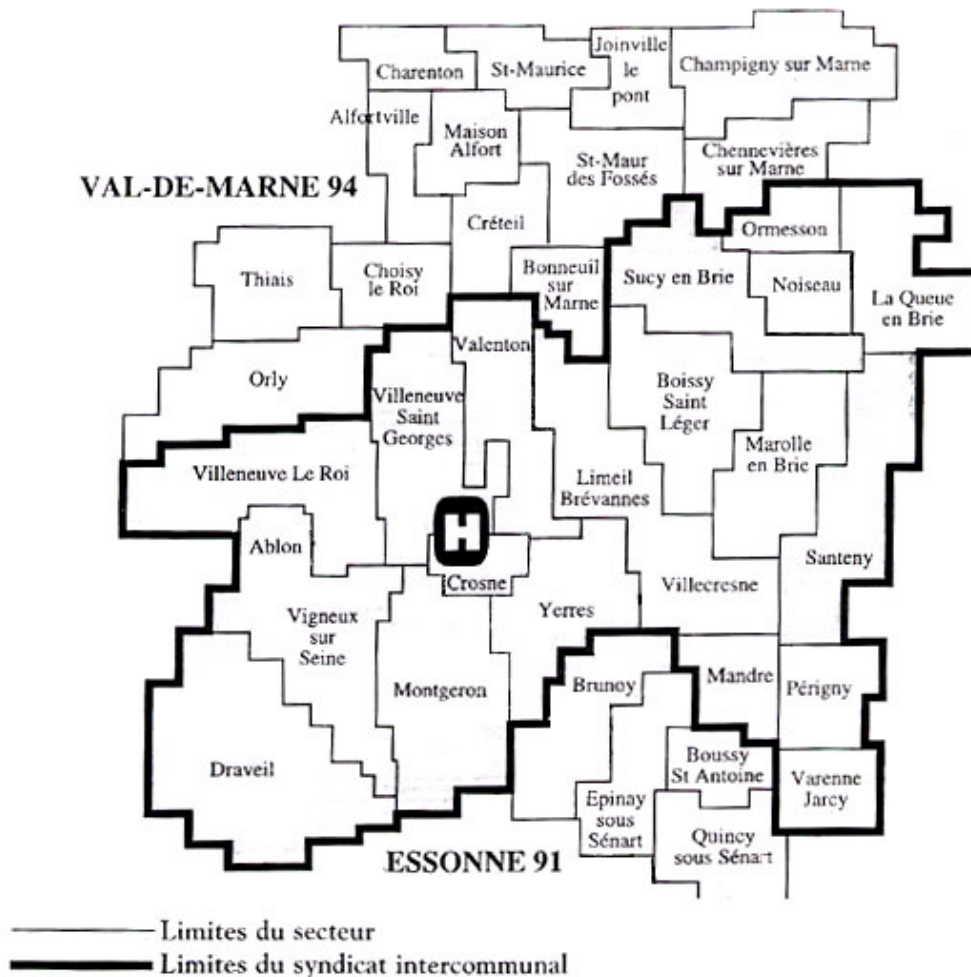
Au total 27 patients ont été hospitalisés durant cette période et inclus dans cette étude.

Rappelons que le CHIV est le seul centre hospitalier général pour environ 300 000 habitants.

Il comprend entre autre un service de pédiatrie et un service de médecine infectieuse.

La carte ci-dessous montre les limites du secteur de l'hôpital.

Carte N°1 : secteur de l'hôpital intercommunal de Villeneuve Saint-Georges



Les patients ont tous été vus aux urgences avant d'être hospitalisés en unité d'hospitalisation de courte durée ou en médecine infectieuse.

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

Pour 12 d'entre eux une recherche d'entérovirus par Polymerase Chain Reaction dans le liquide céphalo-rachidien a été effectuée. Ces prélèvements ont ensuite été envoyés à l'hôpital Saint-Vincent de Paul, cette méthode diagnostique ne pouvant pas être réalisée directement au centre hospitalier de Villeneuve Saint-Georges. La technique utilisée a consisté en une hybridation à partir d'une amorce consensus des entérovirus. L'utilisation de ce type d'amorce permet d'établir le diagnostic d'infection à entérovirus mais ne permet pas de déterminer le sérotype en cause pour lequel il faudrait avoir recours à une RT-PCR.

Dans 2 cas la recherche a été faite par culture du liquide céphalo-rachidien. Un de ces deux patients a bénéficié d'une recherche d'entérovirus par les deux techniques, la PCR et la culture cellulaire.

Dans 1 cas une sérologie à entérovirus a été effectuée.

Aucun prélèvement n'a été effectué dans d'autres sites pouvant être utilisés pour la recherche d'entérovirus tels que les selles, la gorge ou le sang.

Bien que des atteintes cardiaques associées soient possibles, les patients n'ont pas tous eu d'électrocardiogramme.

8 scanners cérébraux ont été réalisés ainsi que 2 IRM et 1 EEG.

Les patients n'ont pas tous bénéficié d'une recherche d'entérovirus, mais tous sont sortis avec un diagnostic de méningite virale probablement due à un entérovirus. Le diagnostic a été basé sur le contexte épidémiologique ainsi que sur la présence de signes méningés cliniques, associés à une pleiocytose à l'analyse cytologique du LCR et à un résultat négatif de toutes les cultures bactériologiques du LCR.

La comparaison des moyennes a été effectuée par le test de Student et celle des pourcentages par le test du Chi2 avec la correction de Yates.

3. RESULTATS

A. Epidémiologie

L'étude portait sur 27 patients âgés de 15 à 41 ans (moyenne d'âge 28 ans).

Le sex-ratio était de 16 femmes pour 11 hommes.

Parmi les 27 patients, 18 avaient des enfants à la maison soit 66,66%.

La période d'étude s'est étalée du 5 mars 2000 au 23 octobre 2000.

Le tableau ci-dessous reprend l'âge, le sexe, le nombre d'enfants et le lieu d'habitation de chaque patient. Pour un aspect plus pratique, chacun est numéroté et classé chronologiquement selon la date d'hospitalisation. Le tableau reprend également la date d'entrée et de sortie ainsi que le nombre de jours écoulés entre le début des symptômes et l'hospitalisation (délai d'hospitalisation).

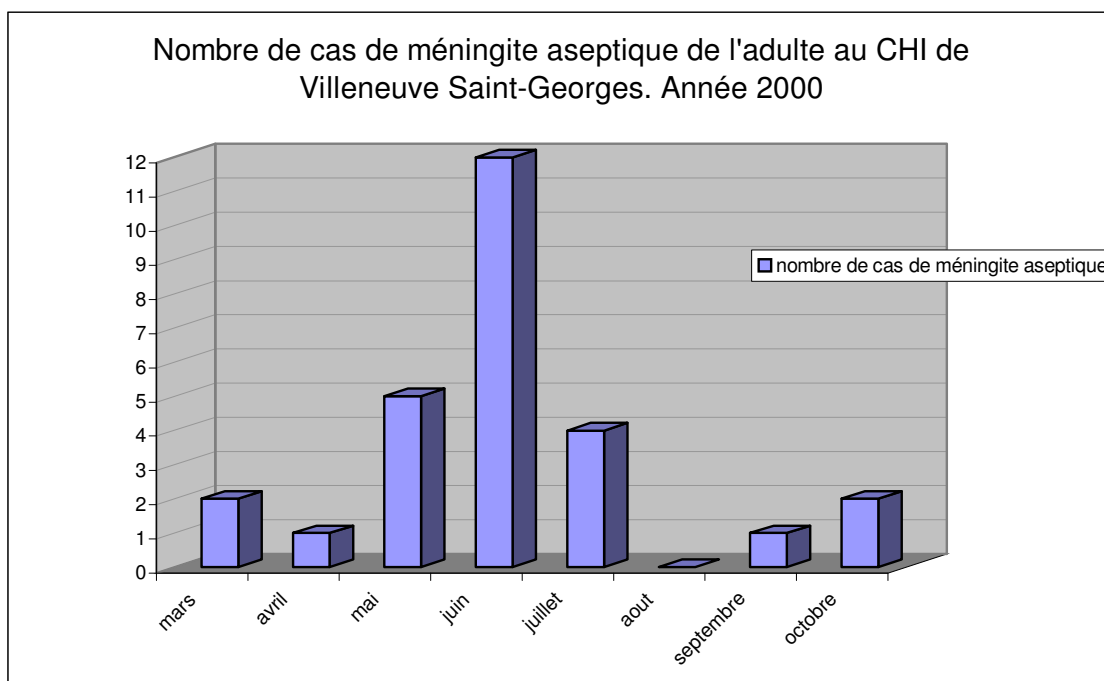
Tableau N°1 : description des patients

N°	SEXE	AGE	RESIDENCE	ENFANT	ENTREE	SORTIE	DELAI HOSP	DUREE HOSP
1	F	28	PARIS	1	05-mars	13-mars	4 J ³	9 J
2	H	30	MAISONS-ALFORT	2	29-mars	01-avr	2 J	4 J
3	H	19	MONTGERON	0	12-avr	20-avr	1 J	9 J
4	F	26	VLR ¹	2	13-mai	19-mai	1 J	7 J
5	F	33	MONTGERON	2	25-mai	02-juin	1 J	9 J
6	F	25	ATHIS-MONS	1	25-mai	29-mai	1 J	5 J
7	F	25	YERRES	0	26-mai	31-mai	1 j	6 J
8	H	30	DRAVEIL	2	29-mai	01-juin	1 J	4 J
9	F	33	COMBS LA VILLE	1	01-juin	05-juin	1 J	5 J
10	H	25	PARIS	1	01-juin	08-juin	0 J	8 J
11	F	28	ABLON	1	04-juin	06-juin	0 J	3 J
12	F	19	VLR	0	07-juin	10-juin	1 j	4 J
13	F	16	SUCY EN BRIE	0	07-juin	09-juin	2 J	3 J
14	H	34	VSG ²	2	08-juin	15-juin	1 J	8 J
15	F	38	ABLON	2	08-juin	10-juin	6 J	3 J
16	F	35	VSG	2	17-juin	23-juin	2 J	7 J
17	H	23	VALENTON	0	18-juin	19-juin	2 J	2 J
18	H	29	VSG	2	20-juin	24-juin	0 J	5 J
19	F	33	BRUNOY	2	21-juin	22-juin	1 J	2 J
20	H	22	LIEUSAIN	0	28-juin	01-juil	2 J	4 J
21	F	15	YERRES	0	01-juil	07-juil	3 J	7 J
22	F	33	YERRES	2	02-juil	04-juil	2 J	3 J
23	H	20	SANTENY	0	04-juil	06-juil	1 J	3 J
24	F	41	VIGNEUX	2	10-juil	14-juil	1 J	5 J
25	H	24	JUVISY	0	12-sept	15-sept	1 J	4 J
26	F	41	SANTENY	1	03-oct	06-oct	4 J	4 J
27	H	35	SERVON	1	23-oct	25-oct	2 J	3 J

¹ VLR = Villeneuve le Roi² VSG = Villeneuve Saint-Georges³ J = jour

Le graphique ci-dessous montre la répartition mois par mois des hospitalisations des patients de l'étude.

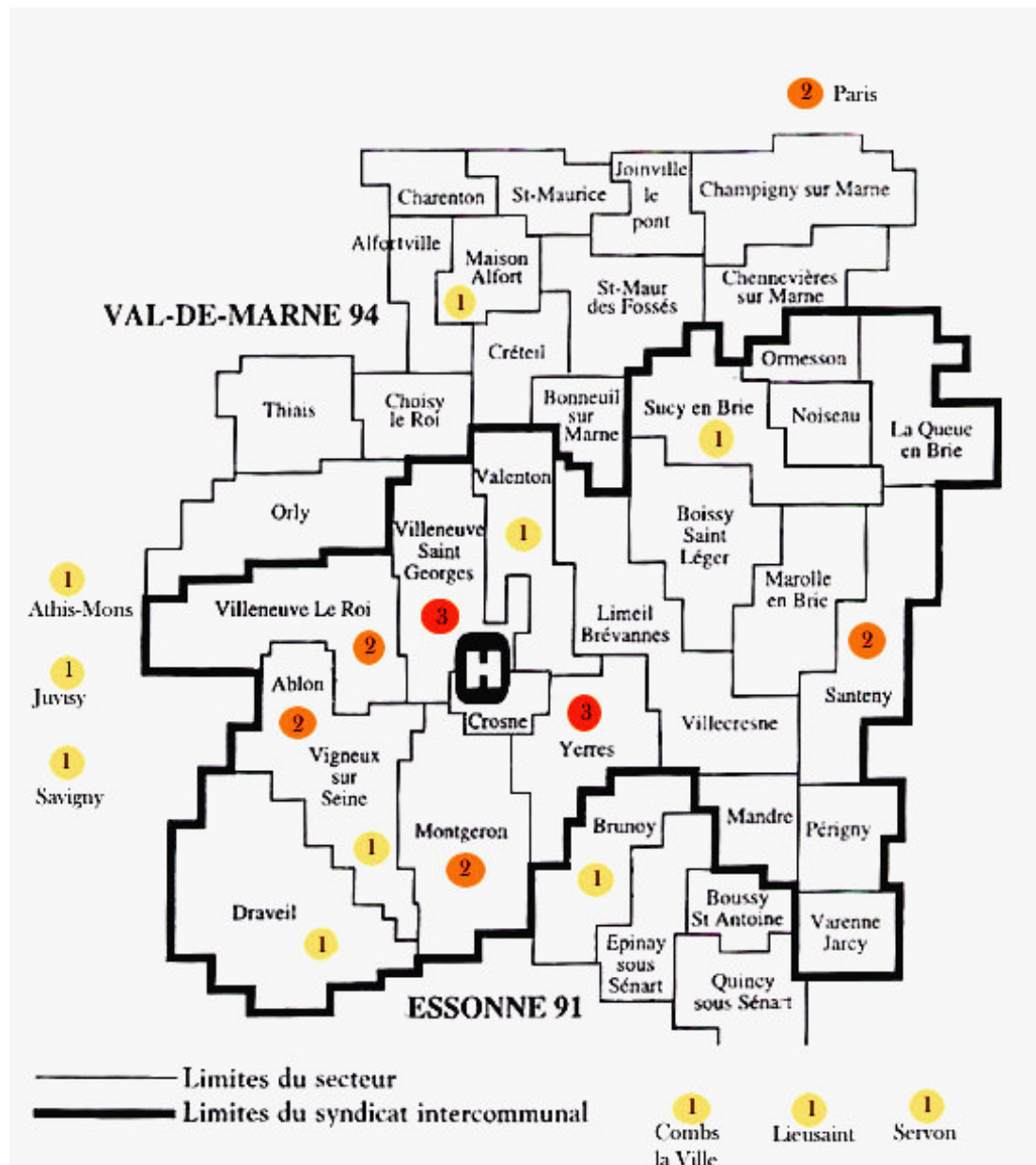
Graphique N°1 : représentation du nombre de cas de méningite aseptique hospitalisés chaque mois



L'analyse de ce graphique montre la survenue d'un pic en juin avec un total de 12 hospitalisations soit 44,4% des patients hospitalisés en un seul mois. On peut également noter que 77,8% des malades (21/27) ont été atteints entre mai et juillet.

Les patients habitaient des villes limitrophes sauf pour 2 d'entre eux, originaires de Paris. La répartition géographique des patients de l'étude est représentée par la carte ci-dessous.

Carte N°2 : répartition géographique des patients



- 1 1 patient de la ville hospitalisé
- 2 2 patients de la ville hospitalisés
- 3 3 patients de la ville hospitalisés

B. Clinique

Tous les patients inclus dans l'étude ont été hospitalisés via le service des urgences.

Le délai entre le début des symptômes et l'admission aux urgences était de quelques heures à 6 jours (en moyenne 1,6 jours).

4 patients avaient pris une antibiothérapie avant l'hospitalisation (14,8%) dont un par automédication.

Ils n'étaient pas tous fébriles, cependant 88,9% des patients avaient une température supérieure à 37°8. Les extrêmes allaient de 37°1 à 39°5 (température moyenne 38°5).

Cette fièvre était associée dans 8 cas sur 27 à des frissons (29,6%).

Tous les patients présentaient des céphalées décrites comme intenses et résistantes aux traitements ce qui a motivé la consultation aux urgences.

17 d'entre eux avaient une photophobie (63%) et 4 avaient une phonophobie (14,8%).

Sur le plan neurologique, on n'a observé aucun trouble de conscience ni aucun signe de localisation.

6 patients sur 27 avaient un examen neurologique normal.

Pour les 21 patients -soit 77,8%- dont l'examen était anormal on retrouvait le plus fréquemment une raideur de nuque présente chez 19 d'entre eux (70,4% des 27 patients).

Ont été observés également dans 4 cas un signe de Brudzinski (14,8%) et dans 3 cas un signe de Kernig (11,1%).

1 patient ne présentait pas de contracture rachidienne mais se plaignait de rachialgies.

A noter que pour la plupart la raideur de nuque était modérée.

Dans 81,5% des cas il y avait des signes digestifs de type nausées chez 6 patients (22,2%) et vomissements chez 16 autres (59,3%).

10 patients sur 27 soit 37% des cas présentaient d'autres signes associés :

- 2 cas de diarrhée = 7,4%
- 4 cas de symptômes ORL (2 pharyngites, 1 rhinopharyngite et 1 angine) = 14,8%
- 2 cas de sensations vertigineuses
- 1 syndrome pseudo-grippal
- 1 cas de myalgies

1 patient avait eu un malaise et un autre avait présenté un syndrome pseudo-grippal, tous deux 5 jours avant l'apparition de signes méningés.

Durant cette étude aucun signe d'atteinte cutanéomuqueuse ni cardiaque n'a été rapporté.

Le tableau suivant résume les signes cliniques observés chez les patients.

Tableau N° 2 : signes cliniques observés par ordre de fréquence

Signes cliniques	% de patients
Céphalées	100
Fièvre	88,9
Photophobie	63
Vomissements	59,3
Frissons	29,6
Nausées	22,2
Phonophobie	14,8
Signe de Brudzinski	14,8
Signe de Kernig	11,1

C. Biologie

a. Résultats biologiques sanguins:

Le tableau numéro 3 reprend la numération formule sanguine et la CRP réalisées initialement aux urgences pour chaque patient.

9 patients sur 27 présentaient une hyperleucocytose supérieure à 10 000 globules blancs par mm³ (33,3%). La moyenne des leucocytes était de 9 600/mm³ avec une moyenne de 79% de polynucléaires neutrophiles. Dans 18,5% des cas, la CRP était > ou = à 20 mg/l et sa valeur moyenne était de 14,44 mg/l. On a observé également 2 cas de thrombopénie l'un à 89000 et le second à 114000 ayant régressé spontanément en quelques jours.

Tous les bilans hépatiques étaient normaux de même que les ionogrammes sanguins.

Tableau N° 3 : résultats de l'hémogramme et de la CRP de chaque patient à l'arrivée aux urgences

N°	GB /mm3	PNN %	PNN /mm3	LYMPHO %	LYMPHO /mm3	PLAQUETTES /mm3	CRP mg/l
1	13100	85.9%	11250	11%	1441	352000	1.9
2	8400	75.6%	6350	14.4%	1210	267000	13.3
3	14300	84%	12030	7.4%	1060	191000	8
4	9200	79%	7270	15%	1380	89000	46
5	7800	79.6%	6210	13%	1010	208000	4.2
6	6000	66.5%	3990	23.7%	1420	227000	37.6
7	17100	81,4%	13920	13,5%	2310	232000	14,8
8	9500	68.8%	6536	21.5%	2043	274000	4.7
9	9800	86.6%	8490	8.6%	840	245000	12.5
10	7500	69%	5180	28%	2100	114000	14.1
11	9300	75.9%	7060	14.5%	1350	213000	1.7
12	10800	79,8%	8620	10,5%	1130	233000	12.9
13	9700	71.1%	6897	21.9%	2125	317000	12.5
14	8900	80.4%	7156	8.9%	793	156000	10.8
15	11300	86%	9720	9%	1020	261000	6.3
16	9000	78.7%	7083	10.9%	981	214000	7.4
17	8500	82%	6970	11.4%	970	187000	26
18	10000	73.4%	7340	10.6%	1060	162000	11.9
19	7700	66%	5110	26.6%	2050	238000	12.6
20	9100	72.8%	6625	16.8%	1529	235000	19.4
21	10300	89.1%	9180	6.8%	700	284000	12.5
22	6900	79%	5451	12%	828	228000	13.8
23	8400	67,9%	5700	21,2%	1780	256000	14.5
24	9800	81.4%	7978	12.2%	1196	266000	31.3
25	10500	82%	8610	11.4%	1197	214000	20
26	5900	75.2%	4440	17.5%	1030	247000	1
27	10400	95%	9880	4%	416	197000	11.1

Les résultats des hémogrammes et CRP sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau N° 4 : résumé des résultats de l'hémogramme et de la CRP

	Moyenne	Extrêmes
Leucocytose /mm³	9600	5900-17100
Polynucléaires neutrophiles (%)	79	66-95
Polynucléaires neutrophiles /mm³	7594	3990-13920
Lymphocytes (%)	14	4-26,6
Lymphocytes /mm³	1295	700-2310
Plaquettes /mm³	226185	89000-352000
CRP mg/l	14,44	1-46

b. Analyse du LCR :

Dans 11 cas (40,7%) la formule était lymphocytaire avec un pourcentage de lymphocytes supérieur à 65%. Parmi ces 11 patients, un seul soit 9% avait reçu une antibiothérapie (24 heures d'*Amoxicilline*) avant d'être hospitalisé.

Dans 9 cas (33,3%) on observait une prédominance de polynucléaires neutrophiles.

Parmi ces 9 patients, 6 ont été vus 1 jour après l'apparition des symptômes (66,7%), 2 ont été vus 2 jours après et le dernier 6 jours après le début de la symptomatologie.

3 de ces patients (33%) avaient été traités par antibiotiques avant l'hospitalisation. Les deux premiers avaient reçu de l'*Amoxicilline* pendant 24 heures et le troisième était traité par *Azithromycine* et corticoïdes depuis 72 heures.

En moyenne ces 9 patients ont eu leur prélèvement de LCR 1,78 jours après l'apparition des signes méningés.

Dans 6 cas (22,2%) la formule était panachée. Parmi ces 6 patients 2 ont eu une deuxième ponction lombaire réalisée respectivement 1 et 6 jours après la première. L'analyse du deuxième prélèvement a montré dans les deux cas une modification de la formule avec prédominance de lymphocytes.

Dans 1 cas, l'analyse cytologique a montré l'absence de pleiocytose avec seulement 9 cellules dans le LCR.

Le tableau suivant résume les résultats de l'analyse du LCR.

Tableau N° 5: résumé des résultats d'analyse du liquide céphalo-rachidien

	Moyenne	Extrêmes
Eléments /mm³	267	9-1360
PNN¹ (%)	45	0-98
Lymphocytes (%)	49	0-100
Protéïnorachie g/l	0,945	0,37-2
Glycorachie mmol/l	3,7	2,36-11,3
Ratio glycorachie/glycémie (mmol/l)	0,57	0,39-0,71

La protéïnorachie était augmentée (strictement supérieure à 0,45g/l) chez 23 patients soit 85,2% des cas observés et elle était supérieure à 1g dans 3 cas (11,1%).

La glycorachie était abaissée (< 2,8 mmol/l) chez 2 patients (7,4% des cas). Le rapport glycorachie/glycémie était strictement inférieur à 0,50 chez 5 patients soit 18% des cas avec des valeurs allant de 0,39 à 0,46.

L'interféron alpha (IFN) a été dosé dans 16 cas, ses valeurs allant de **<2 à 12 UI/l** :

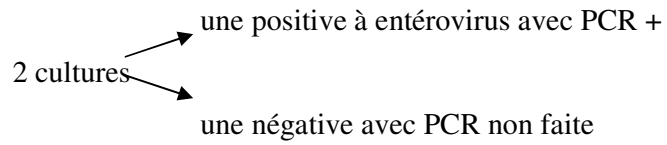
- IFN > ou = à 2 UI/l dans 13 cas sur 16 (81%)
- IFN < 2 UI/l dans 3 cas sur 16 (19%)

La recherche de génome d'entérovirus dans le LCR a été faite par Polymerase Chain Reaction (PCR) chez 12 patients sur 27 (44,4%) et elle s'est révélée positive dans tous les cas.

Par ailleurs 2 prélèvements de LCR ont été mis en culture avec recherche d'entérovirus. 1 culture sur 2 a mis en évidence la présence d'entérovirus de type échovirus 30. La technique

¹ PNN = polynucléaires neutrophiles

par PCR a été réalisée pour le prélèvement dont la culture est revenue positive et a confirmé la présence d'entérovirus.



Dans le cas où la sérologie a été effectuée, celle-ci a montré la présence d'anticorps à taux faible. Il n'y a pas eu d'identification du sérotype et la recherche par PCR n'a pas été demandée.

L'ensemble des résultats de l'analyse cytochimique du liquide céphalo-rachidien se trouve dans le tableau numéro 6 ci-dessous.

Tableau N° 6 : résultats de l'analyse cytochimique du LCR pour chaque patient

N°	ELT ¹ LCR /mm3	PNN LCR (%)	LYMPHO LCR (%)	PROT LCR g/l	GLYCO ² /GLYCEMIE mmol/l	IFN UI/l	PCR	AUTRES METHODES DIAGNOSTIQUES
1	1360	2%	98%	0.82	4.05/7.2	<2	P ³	
2	910	98%	2%	0.85	3.41/5	3	NF ⁴	Culture négative
3	480	45%	55%	0.86	3.38/5.3	6	P	
4	500	48%	0%	0.37	3.28/7.7	-	NF	
5	389	44%	41%	0.51	2.92/4.8	3	P	
6	64	17%	81%	0.90	2.36/4.2	-	NF	
7	230	89%	11%	0,67	3,29/6	2	P	
8	180	15%	85%	0.86	3.6/5.1	6	NF	
9	192	66%	34%	0.83	3.41/6.3	-	NF	
10	9	-	-	0.39	3.28/8.4	-	NF	
11	56	22%	70%	0.76	3.17/5.9	-	NF	
12	70	22%	70%	0,49	4,37/6,1	-	NF	
13	83	-	95%	0.45	3.22/5.3	-	NF	
14	100	45%	55%	1.17	3.67/6.3	3	P	
15	121	79%	9%	0.66	3.48/6.3	-	NF	
16	320	15%	75%	1.01	3.11/6.8	9	P	
17	210	6%	75%	0.59	4.14/6.9	-	NF	
18	248	55%	45%	0.6	3.41/5.4	12	P	Culture + Echo 30
19	310	2%	92%	0,62	3,19/6	3	P	
20	83	48%	32%	0.59	11.3/15.8	6	P	
21	50	25%	73%	0.42	3.49/6	-	NF	
22	95	92%	4%	0.82	3.22/5	-	NF	faible taux d'Anticorps
23	114	84%	4%	0.68	3.54/-	3	NF	
24	560	84%	10%	0.49	2.89/5.1	<2	P	
25	36	73%	13%	0.61	4.04/6	2	P	
26	400	0%	100%	2	2.53/6.3	<2	NF	
27	35	49%	45%	0.54	4.08/8.8	9	P	

¹ ELT = éléments² GLYCO = glycorachie³ P = recherche par PCR positive⁴ NF = recherche par PCR non faite

D. Examens complémentaires

8 patients (29,6%) ont bénéficié d'un scanner cérébral dont 7 étaient normaux (87,5%).

1 scanner sur 8 a montré une hyperdensité de l'espace sous arachnoïdien postérieur faisant suspecter une hémorragie méningée mais cette anomalie n'a pas été confirmée lors du scanner de contrôle.

Les examens tomodensitométriques ont été réalisés principalement en début d'épidémie puisque 6 sur 8 ont été effectués sur les 14 premiers patients hospitalisés, soit 75% des scanners effectués entre mars et mi-juin 2000 contre 25% réalisés entre mi-juin et octobre 2000.

Parmi les 8 patients ayant eu un scanner cérébral 4 d'entre eux (50%) avaient eu une recherche d'entérovirus par PCR.

1 EEG a été effectué bien qu'aucun patient n'ait présenté de signes d'encéphalite et il s'est révélé normal.

2 patients ont également bénéficié d'une IRM qui n'a pas montré d'anomalie.

Scanners cérébraux, IRM cérébrales et EEG ont été prescrits au service des urgences lors du premier examen clinique et avant tout avis d'un médecin spécialiste des maladies infectieuses. Ils ont été réalisés bien qu'aucun patient ne présentait de trouble de conscience ni de signe de localisation lors de l'examen neurologique.

Parmi ces patients, 4 ont été hospitalisés dans le service de maladies infectieuses au début de l'épidémie. Un premier avait reçu un traitement antibiotique (*Amoxicilline*) avant son hospitalisation et un deuxième avait des antécédents d'anévrisme cérébral rompu. Aucun n'a eu d'IRM ou d'EEG.

Un cinquième patient qui a bénéficié d'un scanner cérébral et d'une IRM a été hospitalisé 24 heures au service porte.

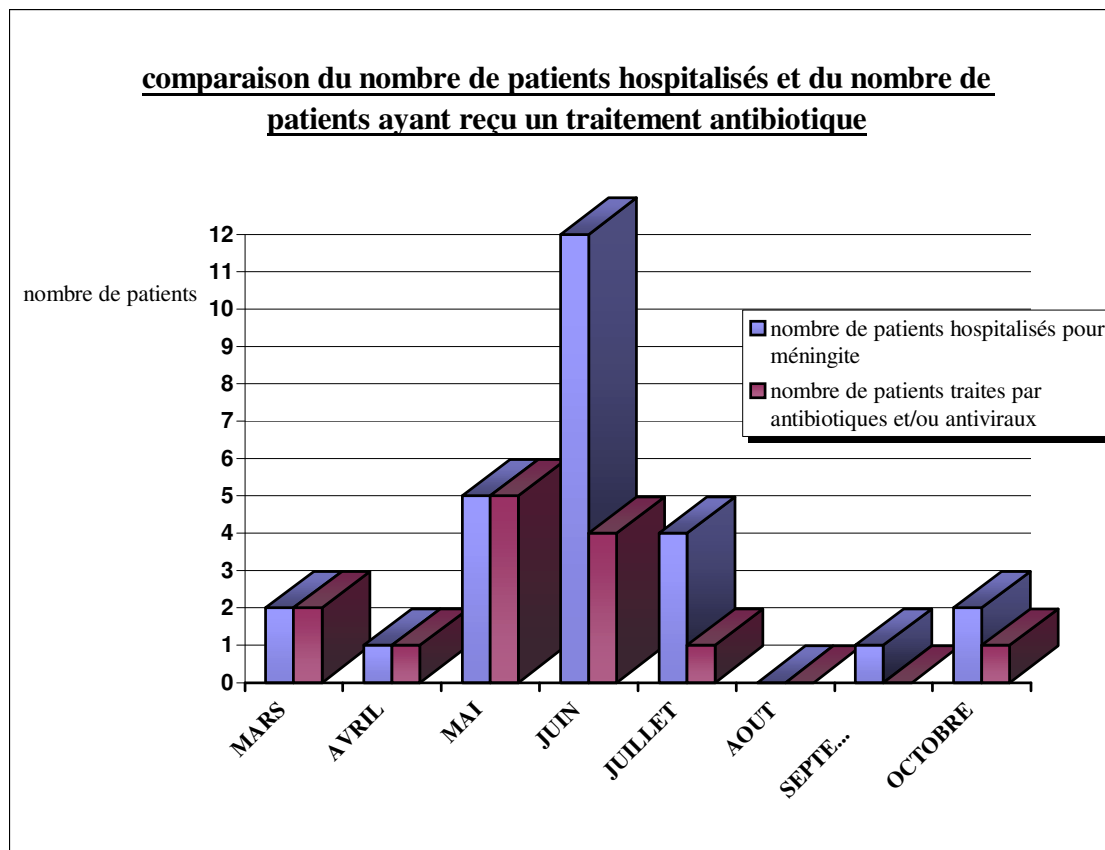
Les 3 derniers ont été hospitalisés dans un autre service de médecine. Un de ces patients avait 200 hématies à l'analyse du LCR justifiant la réalisation d'un scanner cérébral. Un autre a bénéficié d'un scanner, d'une IRM et d'un EEG sans qu'il y ait d'indication à réaliser un seul de ces examens.

E. Traitement

13 patients (48,15%) n'ont pas reçu de traitement en dehors d'antalgiques, antipyrétiques et anti-émétisants.

En ce qui concerne les 14 malades (51,85%) ayant reçu un traitement antibiotique et/ou antiviral, 12 ont été vus entre mars et juillet. Ceci signifie que 85,7% des patients traités ont été hospitalisés les premiers mois de l'épidémie comme le montre le graphique numéro 2.

Graphique N° 2: comparaison du nombre de patients hospitalisés et du nombre de patients traités.



Les traitements antiviraux et/ou antibiotiques ont été institués aux urgences avant l'avis infectieux et souvent maintenus jusqu'aux résultats des cultures du LCR.

- 6 patients ont eu un traitement par *Amoxicilline* et *Aciclovir*.
- 4 autres ont reçu de l'*Amoxicilline* seule.

- 2 ont été mis sous *Aciclovir* seul.

Dans 1 cas l'*Amoxicilline* a été associée à de la *Gentalline* en raison d'images évoquant la présence de rares bacilles à Gram positif à l'examen direct du LCR, faisant craindre une méningite à *Listeria*. Ce diagnostic n'a pas été confirmé à la culture ni lors d'une deuxième ponction lombaire. La *Gentalline* a été arrêtée le 4^{ème} jour mais l'*Amoxicilline* a été poursuivie jusqu'à la sortie du patient au 9^{ème} jour. Ce patient était le 5^{ème} cas d'adulte hospitalisé durant cette épidémie.

Un patient a reçu initialement de la *Ceftriaxone* avant d'être mis sous *Amoxicilline*.

La durée moyenne des traitements antibiotiques et/ou antiviraux était de 4 jours.

Parmi les 22 patients admis dans le service de maladie infectieuse, 11 (50%) ont reçu un traitement antibiotique et/ou antiviral mais la durée moyenne de ce traitement a été de 3,4 jours.

Concernant les 3 patients ayant reçu ces traitements mais ayant été hospitalisés dans un autre service, la durée moyenne de traitement était de 6,3 jours.

Parmi les 4 patients qui avaient reçu une antibiothérapie avant leur hospitalisation, 3 ont été traités par antibiotiques avec une durée moyenne de traitement de 4,3 jours. Ces trois patients avaient une pléiocytose à polynucléaires à l'analyse du LCR.

Le 4^{ème} patient, qui n'a pas reçu de traitement antibiotique durant son hospitalisation, avait à la différence des 3 autres une formule lymphocytaire à l'analyse du LCR et a été hospitalisé plus tardivement dans l'épidémie.

F. Evolution :

La durée d'hospitalisation des patients a varié de 2 à 9 jours avec une moyenne de 5 jours.

Aucun malade n'a présenté de complications en dehors de 6 cas de syndrome post ponction lombaire. La survenue de ces céphalées qui sont la principale complication de la ponction lombaire, a retardé la sortie du patient. Trois d'entre eux ont bénéficié d'un Blood Patch permettant une amélioration rapide des céphalées.

G. Résultats des patients ayant bénéficié de la recherche d'entérovirus dans le LCR par PCR :

Cette recherche a concerné 12 patients formant le groupe A par opposition aux 15 autres, formant le groupe B, qui n'ont pas eu cet examen.

La recherche d'entérovirus par PCR s'est révélée positive dans tous les cas.

La durée moyenne d'hospitalisation des malades du groupe A est de 5,9 jours soit une durée moyenne supérieure à celle des patients du groupe B qui est de 4,3 jours.

6 sur 12 soit 50% des patients du groupe A ont reçu un traitement antibiotique contre 8 sur 15 soit 53,33% pour le groupe B.

On observe que les 6 premiers patients du groupe A ont tous reçu un traitement antibiotique et/ou antiviral tandis que les 6 autres hospitalisés plus tard durant l'épidémie n'en ont pas reçu.

Dans le groupe A, 4 patients ont eu un scanner cérébral (33%) contre 4 patients soit 26,7% dans le groupe B. Un patient du groupe A eu un scanner cérébral, une IRM et un EEG.

Tableau N° 7 : comparaison de la prise en charge des patients ayant eu une recherche d'entérovirus par PCR (groupe A) et de ceux n'en ayant pas bénéficié (groupe B)

	Groupe A	Groupe B	p
Nombre de patients	12	15	-
Durée moyenne d'hospitalisation	5,9 jours	4,3 jours	NS ¹
Traitement antiviral et/ou antibiotique	50%	53,3%	NS
Scanner cérébral	33%	26,7%	NS
IRM cérébrale	8,3%	6,7%	-
EEG	8,3%	0%	-


¹ NS = non significatif

4. RAPPELS SUR LES ENTEROVIRUS

A. Généralités sur les entérovirus (4,12)

Les entérovirus appartiennent à la famille des *Picornavirus* de pico (petit) et RNA (acide ribonucléique) ce qui signifie petit virus à ARN.

Ceux ci sont divisés en 5 sous-groupes pouvant infecter l'espèce humaine ou animale :

- entérovirus  68 sérotypes rencontrés chez l'homme
32 sérotypes rencontrés chez le singe et les mammifères domestiques
- cardiovirus (rongeurs)
- rhino virus (hommes/ mammifères)
- aphotavirus (bovins)
- heparnavirus (virus hépatite A)

Parmi les entérovirus on distingue 5 sous-groupes humains :

- **poliovirus** 1, 2, 3
- **coxsachievirus A** : sérotypes 1 à 24 (le 23 étant un variant de l'écho 9)
- **coxsachievirus B** : sérotypes 1 à 6 (plus volontiers responsables de myocardite et péricardite)
- **échovirus** (ECHO= entérique cytopathic human orphan) : sérotypes 1 à 33 (31 sérotypes : 10= réovirus sérotype 1 / 28= rhinovirus sérotype 1A)
- **entérovirus** 68 à 71 (72 = virus Hépatite A)

Les entérovirus ont une capsid non enveloppée et ont un diamètre de 22 à 30 nm.

Leur ARN sert d'ARN messager pour la transcription ribosomale.

La multiplication du virus se produit dans le cytoplasme cellulaire et après un cycle de 7 à 8 heures, sa libération se fait par lyse cellulaire.

B. Epidémiologie

La répartition des entérovirus est ubiquitaire mais leur circulation dépend du climat.

Dans les régions à climat tempéré, on observe les épidémies en été/automne (de mai à décembre) tandis que dans les pays où le climat est tropical, on retrouve le virus toute l'année. Ceci explique que dans les zones ayant un climat méditerranéen, la circulation de l'entérovirus soit faiblement endémique avec des pics en été et automne.

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- ou encore le niveau socio-économique –les études montrent que plus celui-ci est bas, plus les enfants s'infectent tôt (4).

Le sexe du patient semble avoir également son importance car l'expression clinique est plus fréquente chez les garçons (sex-ratio homme/femme entre 1,5 et 2) (4).

C. Transmission

L'homme est l'unique réservoir du virus.

La transmission s'effectue généralement d'homme à homme par l'intermédiaire des mains souillées ou encore d'objets et d'aliments souillés (transmission oro-fécale) (21, 24). Echappent à cette règle certains sérotypes avec lesquels la contamination aérienne est possible (coxsachievirus 21A et entérovirus 70).

Rappelons que dans la majorité des cas, l'infection est peu voire pas du tout symptomatique et qu'un sujet asymptomatique peut excréter le virus dans les selles plusieurs semaines.

Les jeunes enfants sont le réservoir principal dans la collectivité.

L'entérovirus qui est très résistant dans le milieu extérieur, se trouve 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.

D. Pathogénie

La porte d'entrée est habituellement la voie orale, toutefois la voie aérienne est possible pour certains sérotypes à tropisme oropharyngé (coxsachievirus A 21, échovirus 11, 21) et dans le cas des conjonctivites (entérovirus 70).

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 1 à 3 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..) (4, 12).

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. Jusqu'à 60% des infections sont infracliniques (8).

Toutefois dans quelques cas la virémie est plus importante et donne lieu à une symptomatologie clinique souvent non spécifique.

Suite à cette virémie, le virus gagne alors un organe cible tel que le système nerveux central, le cœur, les muscles et on pourra observer dans les tissus des lésions de nécrose et d'inflammation (12).

L'intensité des lésions dépend du titre de virus (12).

Au total, l'incubation clinique peut varier de 7 à 14 jours, avec des extrêmes de 2 à 35 jours.

Une fois dans l'organe cible et l'apparition des signes cliniques, le virus disparaît de l'oropharynx (où il peut rester 3 à 4 semaines au maximum) mais il peut poursuivre sa multiplication intestinale encore plusieurs semaines (5 à 6 semaines).

Quand les signes cliniques apparaissent les anticorps neutralisants sont généralement déjà décelables dans le sang; toutefois leur présence n'est pas constante notamment dans les méningites (4).

On a pu observer chez l'animal que l'intensité des lésions était aggravée par le froid, la grossesse, la malnutrition et l'immunodépression secondaire aux corticoïdes ou aux radiations (12).

E. Manifestations cliniques

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.

Le tableau suivant montre les différentes infections dues aux coxsachievirus et aux échovirus.

Tableau N°8 : différentes infections dues aux coxsachievirus et aux échovirus (11)

	coxsachievirus A	coxsachievirus B	échovirus
Maladies associées à de nombreux entérovirus	-Infections asymptomatiques -Syndromes fébriles avec ou sans symptômes respiratoires -Méningites aseptiques -Encéphalites -Paralysies	-Infections asymptomatiques -Syndromes fébriles avec ou sans symptômes respiratoires -Méningites aseptiques -Encéphalites -Paralysies	-Infections asymptomatiques -Syndromes fébriles avec ou sans symptômes respiratoires -Méningites aseptiques -Encéphalites -Paralysies
Maladies plus caractéristiques d'un sous-groupe d'entérovirus ou d'un sérotype	-Herpangines (2-6, 8, 10, 22) ¹ -Syndrome pieds-mains-bouche (5, 7, 9, 10, 16) -Pharyngites (10) -Exanthèmes (2, 4, 5, 9, 16) -Epidémie de conjonctivites (24)	-Exanthèmes (1, 3, 4, 5) -Pleurodynies (1-5) -Péricardites (1-5) -Myocardites (1-5) -Infections généralisées du nouveau-né (1-5)	-Exanthèmes (1-9, 11, 14, 18, 19, 25, 30, 32, 33) -Infections généralisées du nouveau-né (4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 19, 21, 51) -Diarrhées du nourrisson (11, 14, 18) -Méningo-encéphalites chroniques chez les patients atteints d'agammaglobulinémie (2, 3, 5, 9, 11, 19, 24, 25, 30, 33)
Rôle étiologique plus incertain ou non défini	-Diarrhées -Syndrome hémolytique et urémique -Myosites -Syndrome de Guillain-Barré -Syndrome de Reye -Syndrome mononucléosique -Lymphocytoses d'origine infectieuse	-Diarrhées -Myosites -Diabète insulino-dépendant -Syndrome hémolytique et urémique -Syndrome mononucléosique -Syndrome de Reye	-Diarrhées -Syndrome hémolytique et urémique -Syndrome de Reye -Myosites -Syndrome de Guillain-Barré -Lymphocytoses d'origine infectieuse

¹ le chiffre entre parenthèses indique le sérotype concerné

a. Atteinte du système nerveux central

Les entérovirus présentent un neurotropisme évident avec toutefois des variations selon le sérotype en cause (9).

***méningites aseptiques :**

Les entérovirus sont les virus les plus fréquemment responsables des méningites aseptiques.

Une étude menée à Montpellier sur 10 ans a montré que 72% des cas d'infections symptomatiques à entérovirus étaient des méningites (4).

Tous les entérovirus peuvent donner des méningites avec toutefois une prépondérance des échovirus.

L'évolution se fait par épidémies en été/automne.

Elles se renouvellent généralement tous les 2 à 3 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, exanthème fugace).

L'analyse du LCR montre généralement une formule lymphocytaire mais dans certains cas de prélèvement très précoce (avant 48 heures), on peut retrouver une polynucléose rendant d'autant plus difficile le diagnostic de méningite virale et justifiant parfois la mise en route d'un traitement antibiotique empirique.

Le nombre d'éléments peut être très variable allant d'une cinquantaine à plus d'un millier. La glycorachie est classiquement normale et la protéinorachie est généralement modérément augmentée, sans dépasser 1,50g/l.

En dehors du cas particulier des nourrissons l'évolution se fait habituellement vers la guérison spontanée.

Certaines séquelles peuvent toutefois s'observer telles que des myalgies diffuses ou une fatigabilité persistante pendant plusieurs mois.

Dans le cas des patients présentant une agammaglobulinémie, on a observé des formes chroniques de méningo-encéphalite.

Chez le nourrisson 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 neurologiques encore chez les enfants de moins de 1 an. (8)

***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. Seuls quelques cas persistent encore dans les pays en voie de développement et dans certaines régions touchées par la guerre.

***encéphalites :**

On en retrouve des cas sporadiques dont l'évolution est incertaine allant de la guérison aux séquelles neurologiques et même parfois jusqu'au décès (4, 11).

On peut enfin citer d'autres atteintes moins habituelles (4) :

- des cas très rares d'ataxie
- des syndromes de Guillain-Barré (11)
- des atteintes des nerfs crâniens
- certaines études montreraient un lien entre entérovirus et la sclérose latérale amyotrophique

***cas particulier des atteintes neurologiques dues à l'entérovirus 71 :**

L'entérovirus 71 est connu comme étant l'un des deux virus responsables du syndrome pieds-mains-bouche et des herpangines. Jusqu'en 1975, ces infections étaient reconnues comme bénignes et guérissaient sans séquelles. Pourtant depuis 1975, plusieurs épidémies à

entérovirus 71 ont été marquées par la survenue, quelques jours après l'apparition d'un syndrome pieds-mains-bouche, d'atteintes neurologiques sévères (méningites aseptiques, encéphalites, rhombencéphalites, paralysies flasques aiguës), d'œdèmes et d'hémorragies pulmonaires et de myocardites (3, 10, 13).

La plus importante de ces épidémies est celle qui toucha Taiwan en 1998. Sur les 129106 cas de syndromes pieds-mains-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 5 ans (3, 13).

b. Atteintes cutané-muqueuses

- herpangines : infections aiguës fébriles caractérisées par un énanthème et des lésions vésiculaires et ulcératives au niveau de l'oropharynx
- syndrome pieds mains bouche : infection aiguë fébrile caractérisée par un énanthème vésiculaire touchant la muqueuse buccale associé à des lésions vésiculaires des mains et des pieds
- lésions herpétiformes
- éruptions maculaires fugaces, non prurigineuses, sans desquamation faisant évoquer une rougeole ou une rubéole

c. Atteintes digestives

Les patients souffrant d'une entérovirose présentent parfois une gastro-entérite aiguë en début d'infection et 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 (4). Il est d'autant plus difficile d'incriminer les entérovirus lors d'épidémies de gastro-entérites que la recherche virale n'est pas systématique et qu'il n'existe pas de test diagnostique simple.

d. Atteintes musculaires

Des myalgies sont fréquemment rapportées au cours des entéroviroses surtout lors des infections à coxsachievirus A.

Suite à ces infections à coxsachievirus A on peut avoir un syndrome de myalgies persistantes avec asthénie prolongée parfois plusieurs mois

Les coxsachievirus B sont eux responsables de la maladie de Bornholm (myalgie épidémique) qui se traduit par un syndrome fébrile, des douleurs thoraciques, des céphalées, une anorexie avec parfois des douleurs abdominales (lésions de myosite au niveau du diaphragme).

On pense que le virus aurait une action directe sur les fibres des muscles striés.

e. Atteintes cardiaques

Là encore, ce sont principalement les coxsachievirus A et les coxsachievirus B qui donnent des atteintes cardiaques ; ils sont responsables de myocardite chez le nourrisson et le petit enfant et de péricardite ou de myopéricardite chez l'adolescent et l'adulte.

Certaines études ont établi la responsabilité des entérovirus dans 10 à 15% des péricardites et myocardites du sujet jeune (4).

Il est possible de voir une atteinte cardiaque compliquer certaines entéroviroses d'où la nécessité de les rechercher par un électrocardiogramme systématique lors de ces infections.

f. Atteintes respiratoires

Les entérovirus donnent des atteintes respiratoires hautes caractérisées par un syndrome fébrile, un coryza et une pharyngite parfois associés 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 (11).

g. Atteintes oculaires

En dehors des cas de conjonctivite associés aux entéroviroses on peut retenir des cas de conjonctivite aiguë hémorragique survenus par épidémies.

Le coxsachievirus A24 et l'entérovirus 70 ont été 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 (paralysies faciales, paralysies des membres, encéphalites).

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

h. Diabète juvénile insulino-dépendant (4)

L'hypothèse selon laquelle le coxsachievirus B pourrait jouer un rôle dans le processus inflammatoire des îlots de Langerhans dans les cas de diabète insulino-dépendant du jeune patient n'a pas encore été prouvée.

i. Atteintes hépatiques

Les hépatites rencontrées chez l'adulte comme chez l'enfant ont été principalement rapportées aux coxsachievirus B (4).

Dans le cas particulier des nouveau-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 hépato-cellulaire sévère avec chute du TP et thrombopénie profonde. A ce stade, plus de la moitié des nouveau-nés décèdent. Parmi les autres, certains vont développer une fibrose du foie et une insuffisance hépatique chronique. L'examen anatomo-pathologique retrouve des lésions de nécrose hépatique (11).

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

j. Autres manifestations (4)

*néphrites aiguës ou chroniques qui pourraient faire suite à des entéroviroses (processus immunitaire ?)

*arthrites survenant au cours d'infections à entérovirus

*orchites ayant compliqué quelques infections à coxsachievirus A et B

*syndromes mononucléosiques

* syndromes de sécrétion inappropriée de vasopressine (SIADH)

*1 cas d'isolement d'entérovirus dans les cellules thyroïdiennes d'un patient atteint d'une maladie de Grave

F. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic est rendu difficile par le grand nombre de sérotypes dont la symptomatologie n'est pas spécifique.

On différencie les méthodes diagnostiques directes que sont la culture cellulaire et la technique de biologie moléculaire utilisant la « Polymerase Chain Reaction » (PCR), des méthodes diagnostiques indirectes représentées par la sérologie.

a. Méthodes diagnostiques directes :

➤ la culture cellulaire

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

Elle nécessite dans un premier temps l'isolement du virus, l'idéal étant d'effectuer des prélèvements dans différents sites afin d'augmenter les chances d'isoler celui-ci.

Cet isolement peut se faire dans le liquide céphalo-rachidien (en cas de méningite), le sang, les tissus, les selles, les urines ou encore au niveau de la gorge.

Toutefois la recherche au niveau des fèces ou de la gorge est discutée par certains.

Il peut en effet 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.

En routine, cette culture se fait sur des cellules de singes ou encore sur des cellules de fibroblastes embryonnaires humains permettant ainsi la multiplication de nombreux entérovirus parmi les échovirus et les coxsachievirus B (12). En ce qui concerne les coxsachievirus A, peu se multiplient sur les lignées cellulaires utilisées en routine. D'une manière plus générale, ils se cultivent très difficilement *in vitro*. Ainsi la méthode de choix pour isoler les coxsachievirus A est l'inoculation à des souriceaux nouveau-nés.

De ce fait, la culture cellulaire a une sensibilité de 65-75% (30-35% dans le liquide céphalo-rachidien).

L'autre restriction de cette technique est la durée d'obtention des résultats qui peut varier de 3 à 7 jours.

Toutes ces raisons font de la culture cellulaire une méthode diagnostique longue, difficile et coûteuse.

➤ **la Polymerase Chain Reaction**

Peu à peu on observe une plus large utilisation de cette technique qui présente comme premier avantage d'être plus rapide que la culture. Ainsi certains kit-tests permettent un diagnostic en 5 heures (5, 18, 22) avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% (17, 18, 22, 24).

La PCR permet de plus la détection de nombreux sérotypes. Toutefois, certains kit-tests ne détectent pas les échovirus 22 et 23 (5).

Là encore la recherche peut se faire dans le liquide céphalo-rachidien, les selles, la gorge, le sang, les urines et les biopsies tissulaires.

On utilise une sonde amorce qui est hybridée puis amplifiée afin de pouvoir être détectée.

Cette sonde est constituée de la région initiale non codante 5' qui se trouve être la partie du génome la mieux conservé parmi les différents sérotypes.

Cette méthode ne permet toutefois pas d'identifier le sérotype en cause. Pour ce faire, il faut avoir recours à la RT-PCR.

Le coût de la PCR reste toutefois encore assez élevé.

b. Méthode diagnostique indirecte : la sérologie

La sérologie permet l'identification du sérotype par la technique de neutralisation.

C'est une technique lourde et coûteuse qui nécessite de suivre l'évolution des différents sérotypes.

Pour être interprétable le taux d'anticorps doit être très élevé (supérieur à 256) mais leur absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'entérovirose.

On peut également rechercher la présence d'IgM : un taux supérieur ou égal à 32 est en faveur d'une infection en cours.

Toutefois dans certains cas le taux d'IgM reste élevé plusieurs mois voire plusieurs années après le début de l'infection ce qui rend le diagnostic difficile en cas de sérologie seule.

De plus, le dosage d'IgM ne permet pas de diagnostiquer le sérotype en cause.

G. Les traitements

La vaccination à visée préventive ne concerne que les trois poliovirus et le virus de l'hépatite A.

Pour les autres entérovirus, cela paraît impossible à envisager compte tenu de la multiplicité et la variabilité des sérotypes.

Chez les malades immuno-compétents, un traitement curatif ne serait pas justifié puisque la guérison spontanée est habituelle.

On ne peut alors qu'encourager les mesures hygiéno-diététiques compte tenu du mode de transmission détaillé précédemment.

La question d'un traitement curatif se pose donc surtout chez les patients immunodéprimés.

Les immunoglobulines polyvalentes injectables sont l'un des moyens de traitement actuel.

Toutefois de nombreuses substances antivirales sont à l'étude.

L'une d'elle, le Pléconaril, a été le sujet d'une étude en 96 menée sur des patients atteints d'une infection sévère à entérovirus.

Cette nouvelle molécule agit en bloquant la fixation du virus aux récepteurs cellulaires et en empêchant la réplication virale.

Les auteurs de cette étude auraient observé une amélioration clinique, biologique et radiologique, résultats tout à fait encourageants.

Elle présente de plus l'avantage de s'administrer oralement et d'avoir peu d'effets secondaires (23).

Dans le cas particulier des infections à entérovirus 71 responsables d'atteintes neurologiques sévères, ni les injections intraveineuses d'Immunoglobulines ni le Pléconaril n'ont montré jusqu'à présent d'effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie. Se pose alors la question de l'intérêt de développer un vaccin notamment depuis l'importante épidémie qui a touché Taiwan (10).

5. DISCUSSION

L'échovirus 30 a été responsable de vastes épidémies dans différentes régions du monde ces quarante dernières années et c'est l'un des entérovirus les plus fréquemment isolés aux Etats-Unis (16).

Selon l'Institut de Veille Sanitaire, la dernière épidémie française à échovirus 30 remonte à 1997.

Durant l'année 2000, celui-ci avait mis en place un réseau de surveillance des entérovirus. Dans un bilan provisoire, il annonçait avoir recensé 3410 cas d'infections à entérovirus en France cette année là.¹

Il est bien sûr très difficile d'évaluer l'ampleur de telles 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 sont très variées et souvent peu spécifiques des entérovirus ou d'un sérotype 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, celle-ci nécessitant comme nous l'avons vu des techniques parfois lourdes, coûteuses et dont le résultat ne sera pas toujours connu avant la sortie du patient.

Et il est vrai que lorsqu'on sait que l'évolution se fait le plus souvent vers la guérison spontanée, le diagnostic présente alors surtout un intérêt épidémiologique.

Durant l'année 2000, le réseau de surveillance a eu connaissance du sérotype en cause dans 1258 cas de maladies dues aux entérovirus. Ceci a permis de constater que 5 sérotypes ont prédominé durant cette période et ont été responsables de 92% des cas d'infections connus.

Parmi ces sérotypes, l'échovirus 30 arrive en tête¹ :

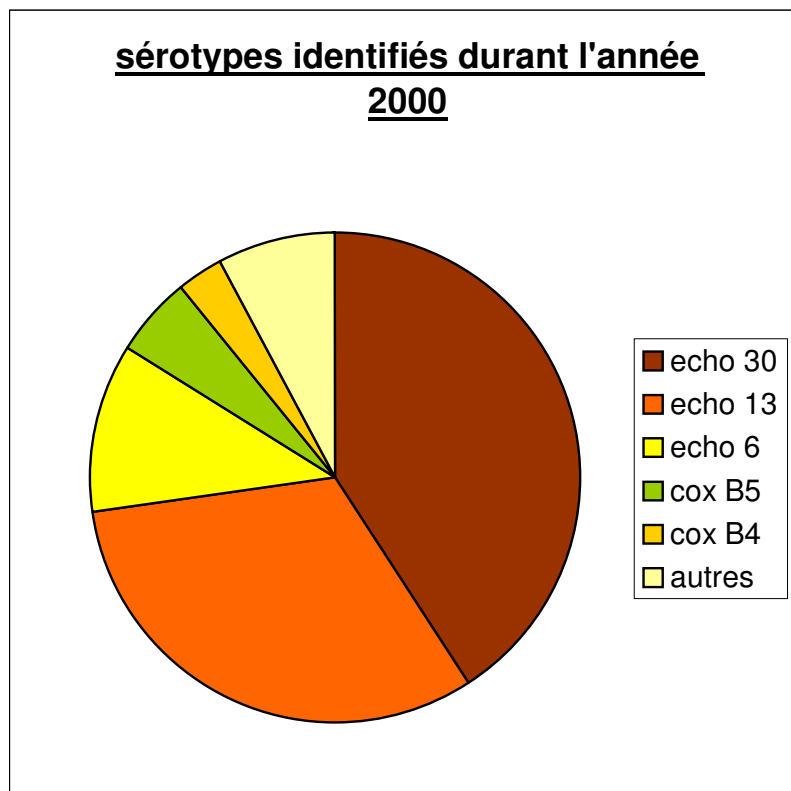
- échovirus 30 identifié dans 40,7% des cas
- échovirus 13 identifié dans 32,1% des cas

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

- échovirus 6 identifié dans 5,1% des cas
- coxsachievirus B5 identifié dans 5,1% des cas
- coxsachievirus B4 identifié dans 3% des cas

La répartition des sérotypes d'entérovirus identifiés en France durant l'année 2000 est représentée dans le graphique numéro 3 ci-dessous.

Graphique N°3 : représentation des sérotypes d'entérovirus identifiés en France durant l'année 2000¹



Ce n'est pas la première fois que l'on tente de recenser ainsi les infections à entérovirus. De 1974 à 1985 les différents sérotypes circulant en France ont ainsi été identifiés. Quatorze d'entre eux représentaient 75% des cas observés. Parmi ceux-ci se trouvaient déjà les

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

échovirus 6 et 30 ainsi que les coxsachievirus 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 étant le plus méningotrope. Durant cette période de 12 ans, l'échovirus 30 fut responsable de trois épidémies en 1974, 1975 et 1980 (2).

Les entérovirus sont reconnus comme étant la cause principale des méningites aseptiques aux Etats-Unis (14, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25) et en Angleterre (1).

Une étude a été menée aux Etats-Unis, durant laquelle ont été recensés les sérotypes les plus fréquemment mis en cause lors des épidémies de méningites aseptiques entre 1970 et 1983. Il en est ressorti que l'échovirus 11 était le plus fréquent mais l'échovirus 30 arrivait en 4^{ème} position (24).

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 trouvait 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 (1).

La distribution géographique des cas de méningites à échovirus 30 en France durant l'année 2000 est très difficile à définir car l'identification est loin d'avoir toujours été faite. Les résultats du réseau de surveillance dépendent également des laboratoires ayant participé à la recherche d'entérovirus. Si on considère l'ensemble des isollements positifs connus du réseau de surveillance, quel que soit le site de prélèvement et l'âge du patient, c'est dans les Pays de Loire qu'a été recensé le plus grand nombre d'isollements d'échovirus 30 (112 cas sur 512). Viennent ensuite la Champagne (99 cas), l'Auvergne (59 cas), le Poitou (55 cas) et la Picardie (54 cas). Seulement 14 isollements d'échovirus 30 ont été rapportés par les laboratoires d'Ile de France.¹

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

Toujours selon les résultats du réseau de surveillance, l'essentiel des atteintes par des entérovirus a été observé entre mai et août ce qui correspond à la période de survenue de l'épidémie de méningites aseptiques.

Concernant la circulation de l'échovirus 30 durant l'année 2000, un pic a été noté en juin et juillet avec 326 cas d'infections sur 512 soit 64% des cas identifiés durant l'année.¹

A l'hôpital de Villeneuve Saint Georges, le nombre d'adultes hospitalisés pour méningite aseptique a été maximal en juin comme le montre le graphique numéro1.

Ces résultats sont en accord avec les différentes épidémies observées à travers le monde, qui se sont produites en été et automne (1, 2, 17, 18, 21).

Chez les 2178 patients ayant souffert d'une infection symptomatique à entérovirus durant l'année 2000 et dont l'expression clinique de la maladie était connue, le réseau de surveillance a recensé 86,3% de cas d'atteinte cérébro-méningée. Cette écrasante majorité confirme le neurotropisme des entérovirus qui sont aujourd'hui reconnus comme étant responsables de 80 à 92% des cas identifiés de méningites aseptiques (5, 14, 15, 17, 18).

Ces résultats sont bien supérieurs aux 37% de cas de méningite rapportés durant les 12 années d'observation de la circulation des entérovirus en France entre 1974 et 1985. Toutefois là encore c'était la manifestation clinique la plus fréquente (2).

Outre ces atteintes neurologiques qui ont été prédominantes durant l'année 2000, le réseau de surveillance a également eu connaissance d'autres infections durant lesquelles un entérovirus a été isolé.

Elles sont données ci-dessous par ordre de fréquence¹ :

- digestives (3,5% des cas)
- neuro-musculaires (3,4% des cas)
- hyperthermie (3,2% des cas)
- respiratoires (2% des cas)
- syndrome pied/main/bouche (0,3% des cas)
- cardiaques (0,2%)

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

Encore une fois, il ne s'agit ici que des résultats rapportés au réseau de surveillance des entérovirus et ils ne peuvent pas rendre compte des cas peu symptomatiques ni des cas observés dans des régions où les laboratoires n'ont pas participé à cette observation.

Il est de ce fait également difficile de connaître précisément les maladies observées.

Parmi les patients connus comme ayant présenté une infection à entérovirus avec des signes cérébraux-méningés, 26,8% avaient plus de 15 ans.¹Ceci montre que la méningite aseptique de l'adulte n'est pas rare. Les entérovirus en sont d'ailleurs la cause principale (18, 24) même si la prévalence des infections de ces virus reste plus grande chez les enfants (1, 17, 24,). Ils sont ainsi reconnus comme étant la cause principale des infections fébriles des jeunes enfants (1).

L'échovirus 30 évolue par 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 (16). C'est pourquoi les enfants sont les plus touchés lors de ces épidémies.

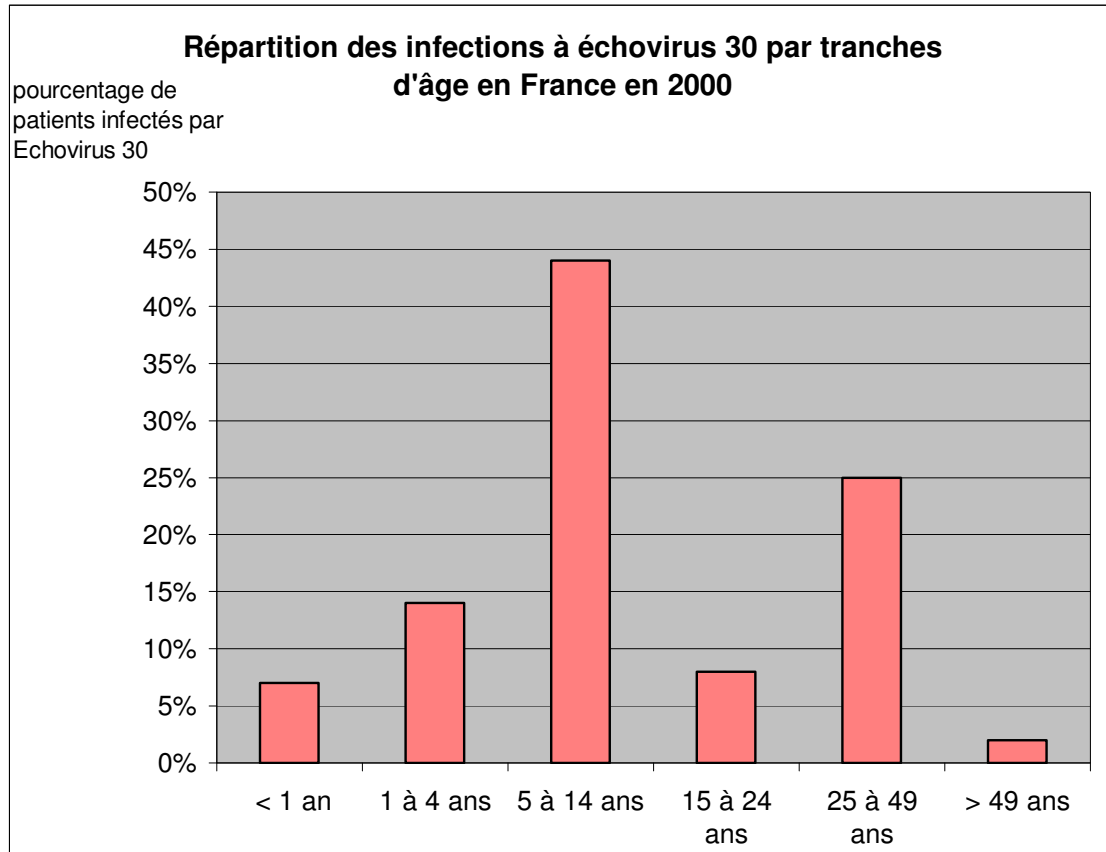
Durant l'année 2000, d'après les données concernant les cas connus d'infections à entérovirus, la tranche d'âge la plus touchée a été celle des enfants de 5 à 14 ans (38,9% des cas) puis les nourrissons de moins de 1 an (18,7% des cas).

L'échovirus 30 a été l'entérovirus le plus souvent mis en cause pour l'ensemble des tranches d'âge excepté pour les nourrissons de moins de 1 an.¹

La répartition en France des cas connus d'infections par échovirus 30 selon l'âge du patient est représentée par le graphique numéro 4.

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

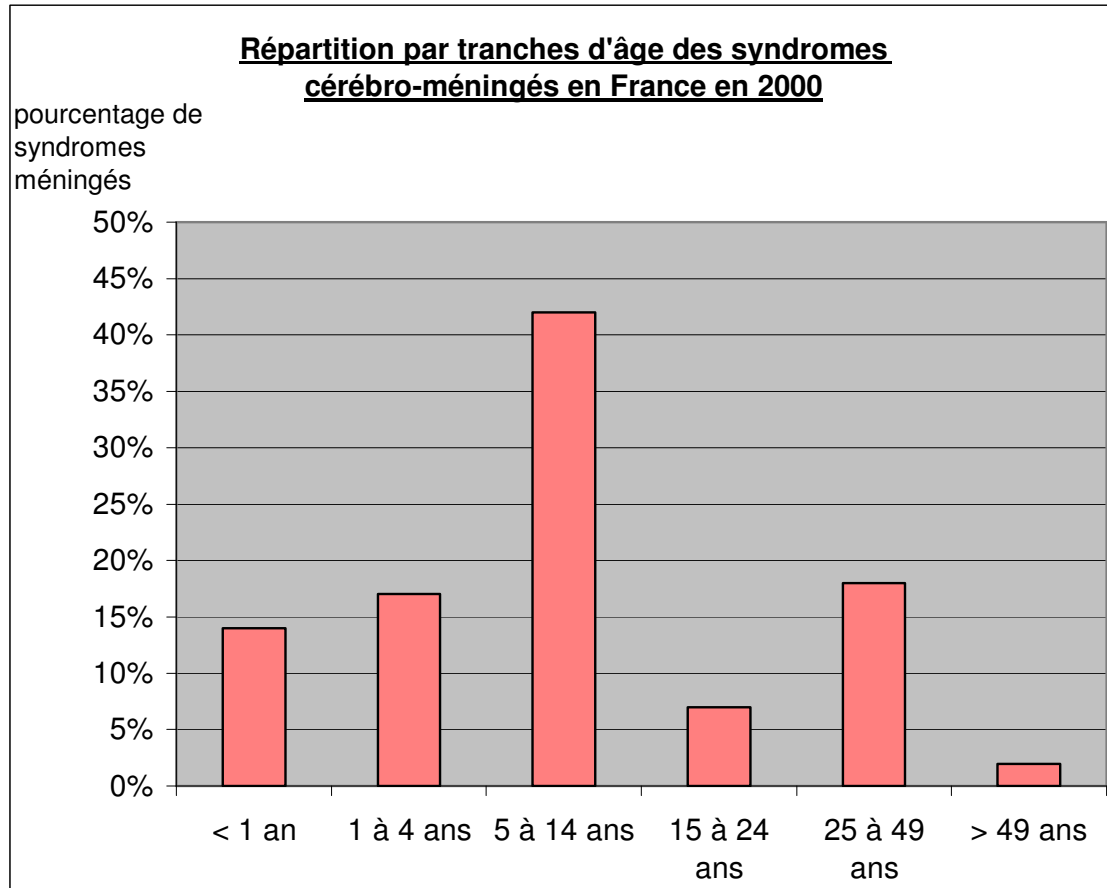
Graphique N°4 : répartition par tranches d'âge des cas identifiés d'infections à échovirus 30 en France durant l'année 2000¹



Le graphique numéro 5 montre la répartition par tranches d'âge des patients ayant présenté une méningite aseptique en France durant l'année 2000.¹

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

Graphique N°5 : répartition par tranches d'âge des cas de syndromes méningés rapportés en France durant l'année 2000¹



On peut remarquer que les deux graphiques sont quasiment superposables montrant une répartition identique des cas identifiés d'infections à échovirus 30 et des cas de méningites dans les différentes tranches d'âge.

On constate de ce fait une plus grande prévalence des cas de méningites aseptiques chez les enfants de 5 à 14 ans. On peut noter également que la tranche d'âge des 25-49 ans semble avoir été plus touchée que celle des 15-24 ans. Dans notre étude, cela se vérifie également puisque 70,4% des patients ont plus de 24 ans, signifiant ainsi que seulement 29,6% des malades font partie de la tranche d'âge des 15-24 ans. Durant cette épidémie de méningites à

¹ d'après les communications personnelles, Dr D. Antona Institut de Veille Sanitaire, rapport d'activité 2000 du RSE. InVS/CNR

échovirus 30, une étude rétrospective à également été réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. On remarque que la moyenne d'âge des 29 patients hospitalisés dans leur service de médecine infectieuse pour méningite aseptique était de 32,9 +ou- 11,7 ans (26).

Si on compare à deux autres études réalisées en France et aux Etats-Unis, il apparaît que les méningites à entérovirus semblent se manifester plus fréquemment chez les enfants plus âgés et les jeunes adultes que lors des autres atteintes, tout en restant plus fréquentes chez les enfants (2, 20).

Ainsi en France sur l'ensemble des cas de méningites aseptiques observés entre 1974 et 1985, 44% des patients avaient entre 5 et 14 ans (2).

Dans l'étude menée aux Etats-Unis lors d'une épidémie de méningites à échovirus 30 en 1991, 44% des patients avaient plus de 18 ans (20), ce qui paraît assez inattendu.

Les auteurs de cette dernière étude émettent l'hypothèse que l'échovirus 30 aurait une plus grande propension à infecter des patients plus âgés (20).

Le service de pédiatrie de l'hôpital de Villeneuve Saint-Georges a durant notre période d'étude reçu 88 enfants présentant un tableau de méningite. Les jeunes patients qui sont les principales victimes de ces épidémies (1, 3, 17, 24) présentent un tableau clinique initial très semblable à celui de l'adulte. Chez les très jeunes enfants il n'y a souvent pas de raideur de nuque mais la fontanelle peut-être bombée.

La différence se voit surtout dans l'évolution car les enfants et plus particulièrement les nouveaux nés et les nourrissons avant 1 an développent des formes parfois sévères (6, 24) avec risque de complications, d'atteinte d'autres organes (myocardite, nécrose hépatique, entéocolite nécrotique) et de séquelles dans quelques cas (17, 24).

L'analyse cytologique du LCR est également différente chez les enfants et varie selon leur âge. Ainsi, les nourrissons de moins de 1 an peuvent ne pas avoir de pléiocytose (18). Après 2 ans, le taux de globules blancs dans le LCR augmente avec l'âge (jusqu'à 5 ans) de même que la protéinorachie (6, 20). A l'inverse le pourcentage de polynucléaires neutrophiles diminue et se trouve moins important chez l'adulte que chez l'enfant (20).

Durant cette épidémie, la prise en charge des enfants présentant des signes méningés a été différente de celle des adultes. Ainsi, contrairement aux patients de notre étude, ces jeunes malades n'ont pas tous bénéficiés d'une ponction lombaire. Ce geste n'est en effet pas réalisé systématiquement chez l'enfant dans un contexte d'épidémie de méningites virales à entérovirus à condition qu'il ne présente pas d'altération de l'état général ni de signes cliniques

faisant craindre une autre origine ou une complication. La biologie est également importante et les pédiatres de l'hôpital se basent notamment sur la NFS et le dosage de la protéine C réactive (CRP) avant de décider d'analyser le liquide céphalo-rachidien.

*Présentation clinique

Les patients observés durant cette étude avaient un tableau de méningite à début souvent brutal ce qui est décrit habituellement dans les cas de méningites à entérovirus (24).

Tous 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 (17, 24).

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

Le syndrome fébrile est souvent la première manifestation de la maladie. Elle peut être suivie d'une période d'apyrexie puis d'une reprise de la fièvre avec apparition de signes méningés (17, 24). 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.

Etaient également présents de manière moins systématique les signes méningés plus spécifiques tels qu'une raideur de nuque, qui était ici très souvent modérée et une photophobie.

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 nuque dans plus de 50% des cas chez les malades âgés de plus de 1 ou 2 ans et fréquemment une photophobie (24).

Une étude américaine rétrospective réalisée en 1991 sur 408 cas de méningites aseptiques à échovirus 30 chez l'adulte et l'enfant a montré une présentation clinique très proche de celle que nous avons pu observer (20) :

- céphalées 99,4%

- fièvre 87,4%

- nausées/vomissements 83,3%
- raideur de nuque 80,4%
- photophobie 73,8%

Il est donc important de réaliser une analyse du liquide céphalo-rachidien devant des céphalées inhabituelles même si celles-ci sont isolées car c'est le signe qui semble être le plus constant.

Il est intéressant de noter que le tableau clinique n'a jamais été réellement inquiétant puisque aucun patient n'a présenté de troubles de conscience ni de signes de localisation pouvant faire craindre une méningo-encéphalite herpétique. Pourtant 29,6% des patients ont bénéficié d'un scanner cérébral qui n'était donc pas justifié si ce n'est pour soigner l'angoisse du médecin et/ou du patient.

Les signes neurologiques peuvent se voir lors des infections à entérovirus mais restent rares. Durant toute l'année 2000, le réseau de surveillance a eu connaissance de 0,1% de cas d'encéphalite et 0,5% d'autres atteintes neurologiques telles que comas, convulsions, syndrome cérébelleux,...etc

Durant les 12 ans d'observation en France entre 1974 et 1985 moins de 2% d'atteintes neurologiques (méningites exclues) ont été recensés. Dans 19 cas où le sérotype avait pu être identifié, le coxsachie B5 avait été mis en cause à cinq reprises. L'échovirus 30 lui avait été reconnu responsable par deux fois (2).

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 pieds-mains-bouche orientera vers une infection à entérovirus 71 ou à coxsachievirus A16. L'échovirus 9 est lui souvent responsable de rashes non spécifiques (24). Les coxsachievirus donnent volontiers des atteintes cardiaques associées (2).

Dans notre étude 10 patients (37% des cas) présentaient ainsi des signes associés tels que diarrhée, pharyngite, syndrome pseudo-grippal et myalgies qui pouvaient orienter vers l'origine de l'infection (17, 24). Aucun signe cutané ni aucune atteinte cardiaque n'ont été rapportés durant cette étude ; cependant cela n'a pas toujours été recherché. Il faut également

rechercher une conjonctivite qui peut accompagner une entérovirose et donc orienter vers l'origine de l'infection (17, 24).

*Analyse biologique :

➤ NFS, VS

Lors d'une infection virale et plus particulièrement lors d'infections à entérovirus, on n'observe généralement pas de syndrome inflammatoire et la leucocytose est souvent normale. Parfois, elle peut être modérément augmentée.

Les résultats de l'étude montrent ainsi que la numération n'est pas un élément toujours discriminant puisque dans 33,3% des cas une hyperleucocytose a été notée avec dans 3 cas un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 10 000/mm³.

Durant cette même épidémie de méningites aseptiques en 2000, le service de maladies infectieuses de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière a pris en charge 29 patients atteints de cette infection. Comme pour les patients de notre étude, ceux-ci présentaient une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm³ dans 34,5% des cas et une CRP supérieure à 25 dans 14% des cas (26). L'étude ne précise pas si certains patients avaient à la fois une hyperleucocytose et une élévation de la CRP.

Lors d'une épidémie de méningites aseptiques au Japon, la leucocytose était supérieure à 15000/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 VS dans 10% des cas mais aucun patient ne présentait une élévation des trois éléments à la fois (7).

A l'inverse, des cas de méningites bactériennes avec une CRP inférieure à 25 ont été décrits. Cela montre la nécessité d'interpréter ces valeurs avec réserve car elles ne sont pas assez discriminantes (26).

➤ LCR

L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre classiquement une formule lymphocytaire sans hypoglycorachie et avec une protéinorachie un peu augmentée sans dépasser 1,50g/l.

Toutefois, des degrés extrêmes d'hypoglycémie ou d'hyperglycorachie ont été rapportés (24, 26).

Le liquide est généralement clair avec un nombre d'éléments inférieur à 500/mm³ (11, 26).

Le taux de l'interféron alpha dans le LCR peut également être augmenté dans les méningites à entérovirus. Ainsi dans notre étude, celui-ci était supérieur à 2 UI/l dans 81% des cas où il avait été dosé. Toutefois l'élévation du taux de l'interféron alpha se voit fréquemment au cours des méningo-encéphalites herpétiques et dans d'autres méningites virales (ourlienne..) (17). Son taux redevient normal à la guérison. Il peut permettre de suivre l'évolution de la méningite (17) mais il n'aide pas au diagnostic d'infection à entérovirus.

Il arrive malheureusement que les résultats de l'analyse du LCR soient différents de ce qu'on pourrait attendre et puissent induire en erreur.

En effet, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le liquide céphalo-rachidien varie avec le temps et il a ainsi été montré lors d'études que plus la ponction lombaire est effectuée précocement dans l'évolution de la maladie, plus le taux de polynucléaires est élevé. Ceci explique que lorsque l'analyse est réalisée dans les 24 à 48 premières heures, il est possible d'observer une pléiocytose à polynucléaires dans les infections à entérovirus (11, 18, 22). 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 de l'infection. Deux patients de cette étude ayant initialement une formule à polynucléaires dans le LCR ont eu une deuxième ponction lombaire. Dans les deux cas, celle-ci a montré une inversion de la formule (26).

Une formule panachée peut également se voir (15, 26). On comprend alors que le diagnostic de méningite aseptique soit difficile surtout lorsque le patient a reçu un traitement antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire.

Dans notre étude, 2 patients ayant initialement une formule panachée ont bénéficié d'une deuxième ponction lombaire qui montrait dans les deux cas une diminution des polynucléaires neutrophiles et une prédominance des lymphocytes. Cela permet de lever le doute et certains auteurs recommandent ainsi de surveiller le patient et de reconstrôler la ponction lombaire 8 à 12 heures plus tard afin de rechercher une augmentation des lymphocytes (10). Toutefois dans la pratique, cela peut être difficile à réaliser.

Nous avons observé durant cette étude, 22,2% de cas de formules panachées ainsi que 33,3% de cas de formules avec prédominance de polynucléaires. Le nombre d'éléments était supérieur ou égal à 500/mm³ dans 15% des cas, la protéinorachie supérieure à 1,50gr/l dans 1 cas (3,7%) et le ratio glycorachie/glycémie strictement inférieur à 0,50 dans 18% des cas. La glycorachie était inférieure à 2,8mmol /l dans 2 cas (7,4%).

Au total, dans plus de la moitié des cas, l'analyse du liquide céphalo-rachidien pouvait suggérer une origine infectieuse autre que virale.

Il est donc d'autant plus difficile de différencier une méningite aseptique d'une méningite bactérienne décapitée et cela explique le nombre d'hospitalisations, de prescription d'examen complémentaires et de traitements antibiotiques empiriques prescrits malgré un tableau clinique rassurant.

Nous avons ainsi observé la prise en charge des patients selon la formule retrouvée à la ponction lombaire faite aux urgences.

*Chez 9 patients (33,3%), l'analyse du liquide céphalorachidien montrait une **pléiocytose à polynucléaires**. Comme on pouvait s'y attendre, 8 d'entre eux (88,9%) ont été vus dans les 48 premières heures de l'infection. Le neuvième a eu sa ponction lombaire alors qu'il se plaignait de céphalées depuis 6 jours. L'anamnèse retrouve toutefois une nette aggravation de la symptomatologie dans les 24 heures précédant son hospitalisation.

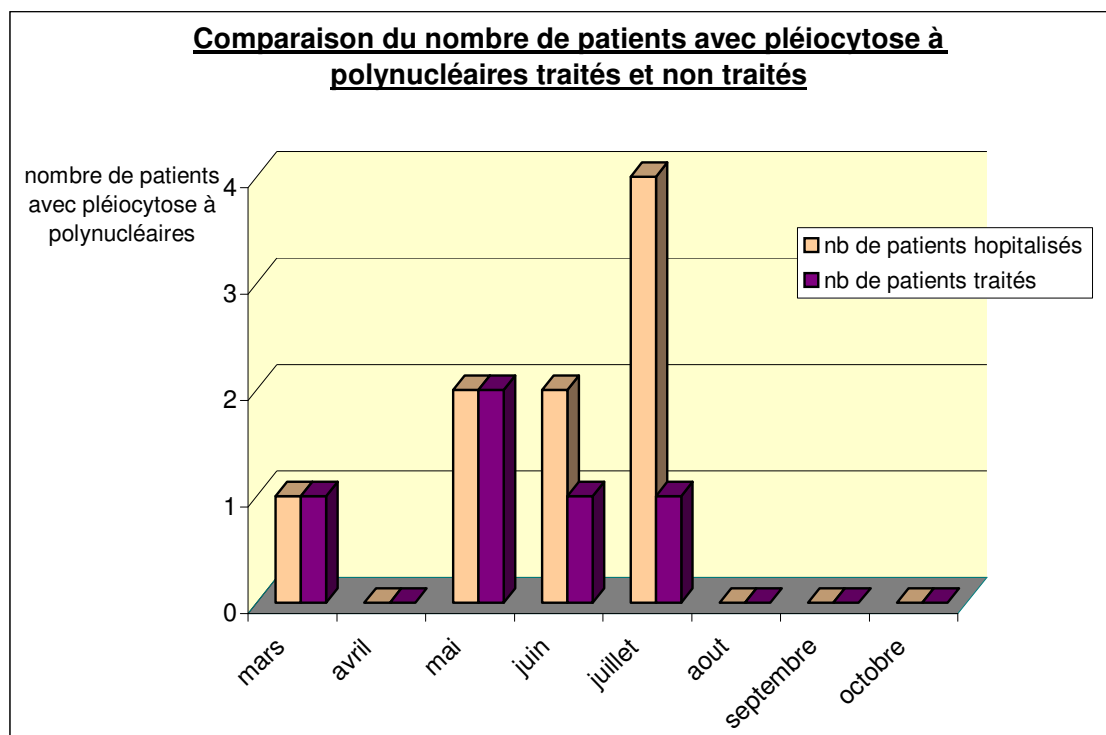
Concernant leur prise en charge, on constate que 4 d'entre eux soit 44,4% des malades avec prédominance de polynucléaires neutrophiles à la ponction lombaire, n'ont reçu aucun traitement antibiotique et que 7 sur 9 (77,8%) n'ont pas eu de scanner.

Pourtant, la présence d'une pléiocytose à polynucléaires doit toujours faire évoquer une méningite bactérienne et justifie la mise en route d'un traitement antibiotique empirique au moindre doute.

Il faut d'autant plus se méfier que des cas d'infections mixtes par entérovirus et bactéries ont été rapportés (24).

Dans le cas présent, aucun des quatre patients non traités n'avait reçu de traitement antibiotique avant l'hospitalisation. Les quatre ont été hospitalisés en service de médecine infectieuse et aucun n'a eu de deuxième ponction lombaire. Trois de ces patients avaient moins de 200 éléments à la ponction lombaire et le 4^{ème} en avait 560/mm³. Tous avaient une protéinorachie modérément augmentée (<1g/l) sans hypoglycorachie. Enfin, ces quatre patients ont été hospitalisés plus tard que les autres comme le montre le graphique numéro 6.

Graphique N°6 : comparaison du nombre de patients avec pléiocytose à polynucléaires dans le LCR traités et non traités



Les 5 autres patients (55,6%) présentant une pléiocytose à polynucléaires ont donc reçu un traitement antibiotique. Parmi eux, les trois premiers avaient eu une antibiothérapie avant l'hospitalisation ce qui justifiait d'autant plus la mise en route d'un traitement antibiotique empirique.

Le premier de ces patients a reçu de l'*Amoxicilline IV* pendant 3 jours, jusqu'aux résultats de la culture du LCR.

Le deuxième a été mis sous *Amoxicilline IV* et *Aciclovir IV* aux urgences. Puis le traitement antiviral, institué malgré l'absence d'arguments en faveur d'une infection par le virus HSV, a été interrompu lorsque le patient est monté dans le service de maladies infectieuses le deuxième jour. L'*Amoxicilline IV* a été maintenue 4 jours.

Le troisième de ces patients a reçu une Céphalosporine de troisième génération IV pendant 24 heures puis celle-ci a été remplacée par de l'*Amoxicilline IV* à son passage dans le service de maladies infectieuses. L'antibiothérapie a été poursuivie cinq jours.

Le quatrième patient, qui n'avait pas eu de traitement avant l'hospitalisation, a été mis sous *Amoxicilline IV* aux urgences. Celle-ci a été arrêtée au bout de 24 heures lorsque le patient est monté dans le service de maladies infectieuses.

Le dernier patient a reçu de l'*Amoxicilline IV* pendant 3 jours.

*Dans 6 autres cas (22,2%), on a pu observer une **formule panachée** avec chez un patient une protéinorachie supérieure à 1 gr/l et chez un deuxième un rapport glycorachie /glycémie abaissé à 0,43.

Les principaux diagnostics possibles devant une formule panachée sont une listériose, une méningite décapitée ou une méningite bactérienne débutante justifiant là encore de débiter un traitement antibiotique empirique sans attendre.

Aucun de ces patients n'avait reçu de traitement antibiotique dans les jours précédant son admission ce qui permettait d'écarter le diagnostic de méningite bactérienne décapitée.

Sur les 6 cas, l'examen direct du LCR a toujours été négatif sauf dans un cas où des images évoquant la présence de quelques bacilles à Gram positif ont été retrouvées faisant craindre une listériose.

Rappelons que la méningite à *Listeria* donne classiquement un syndrome méningé associée à une rhombencéphalite. L'examen neurologique retrouve des troubles de la vigilance, des signes neurologiques focaux avec dans certains cas une atteinte des paires crâniennes. L'analyse du LCR montre généralement une formule panachée avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie nettes mais la prédominance de polynucléaires ou à l'inverse de lymphocytes peut se voir. Il s'y associe habituellement une hyperleucocytose sanguine à polynucléaires (15).

Dans le cas de notre étude, la patiente ne présentait aucun trouble de conscience ni aucun signe de localisation. Il n'y avait pas d'hyperleucocytose sanguine et l'analyse du LCR montrait une formule panachée avec une hyperprotéinorachie très modérée (0,51 g/l) sans hypoglycorachie. Toutefois compte tenu de l'examen direct du LCR, un traitement par *Amoxicilline IV* et *Gentalline* a été institué. La recherche de listériose s'étant par la suite révélée négative, le traitement a pu être interrompu.

Parmi les autres, 2 ont été traités par *Amoxicilline IV* + *Aciclovir* et 3 n'ont eu aucun traitement.

L'un des malades traité par *Amoxicilline* et *Aciclovir* présentait une formule panachée sans hypoglycorachie mais avec une protéinorachie assez augmentée à 0,86 gr/l et surtout 200 hématies par microlitre. Peut-être la ponction a-t-elle été traumatique mais en l'absence de

cette information la présence de globules rouges dans le liquide de ponction pourrait faire évoquer une méningite herpétique expliquant la mise en route du traitement antiviral (19). L'*Aciclovir* a été interrompu au deuxième jour devant l'absence de signes cliniques en faveur de méningo-encéphalite herpétique.

Le deuxième patient traité par *Amoxicilline* et *Aciclovir* avait une protéinorachie supérieure à 1 gr/l sans hypoglycorachie. Cliniquement il ne présentait aucun signe localisé ni aucun trouble de conscience ce qui peut faire discuter la mise sous *Aciclovir*. Il a par ailleurs eu durant son hospitalisation un scanner cérébral, une IRM cérébrale et un électroencéphalogramme tous normaux. L'*Aciclovir* a été interrompu au sixième jour et l'*Amoxicilline* au septième. Ces examens complémentaires sont discutables. Une recherche d'entérovirus avait été demandée et s'était révélée positive. Toutefois le résultat a été rendu trop tardivement pour influencer la prise en charge du patient.

Concernant les 3 autres patients qui eux n'ont reçu aucun traitement autre que symptomatique, on peut remarquer qu'ils ont là encore été hospitalisés plus tard dans l'évolution de l'épidémie (après la mi-juin).

*Dans 11 cas (40,7 %), la formule était **lymphocytaire**. Là encore la prudence est de mise car les diagnostics différentiels sont nombreux : méningo-encéphalite herpétique, méningite listérienne, méningite tuberculeuse, fongique, ourlienne... Pour ces trois derniers diagnostics, cela est d'autant plus vrai en cas d'hypoglycorachie.

Aucun des patients de l'étude n'a reçu de traitement antituberculeux parce qu'aucun ne présentait un tableau clinique évoquant ce diagnostic.

Concernant l'infection par le virus Herpès le traitement est mis en route très facilement aux urgences sans doute à cause de la sévérité potentielle de cette infection. Pourtant, dans le cas de la méningo-encéphalite à HSV 1, qui est la plus courante, l'examen clinique retrouve classiquement des signes localisés et des troubles de conscience qui n'ont jamais été observés dans cette étude. La survenue de crises d'épilepsie est fréquente et l'évolution est rapidement défavorable sans traitement. L'analyse du LCR montre classiquement une formule lymphocytaire avec une normoglycorachie (hypoglycorachie modérée possible) et une protéinorachie modérément augmentée. Dans le cas beaucoup plus rare des infections méningées à HSV2, le tableau clinique est assez voisin de celui des entérovirus à la différence que l'HSV2 peut être responsable de méningites récidivantes (15). Au bout du compte on peut

dire que l'*Aciclovir* est souvent prescrit trop facilement et de manière injustifiée comme ce fut le cas dans notre étude.

Parmi les 11 patients ayant une formule lymphocytaire, 6 ont été traités (54,5%). Cinq d'entre eux soit 45% ont reçu de l'*Aciclovir*, 2 en monothérapie et 3 en association à de l'*Amoxicilline IV*. Un seul patient a été traité par *Amoxicilline* seule. On peut donc noter que dans le groupe des patients ayant une pléiocytose à lymphocytes, 83,3% des malades traités ont reçu de l'*Aciclovir*.

Parmi ces 11 cas, 3 patients étaient plus suspects d'avoir une méningite listérienne en raison d'une hypoglycorachie et/ou d'un rapport glycorachie/glycémie inférieure à 0,50. Un seul de ces patients a reçu de l'*Amoxicilline*.

3 patients sur 11 ont eu un scanner cérébral.

Parmi les 8 cas de formules lymphocytaires avec normoglycorachie, on observe que les 3 premiers patients hospitalisés ont tous été traités tandis que les 5 autres, hospitalisés plus tard, n'ont eu qu'une surveillance avec traitement symptomatique.

*Dans un cas, un patient a été inclus dans l'étude alors qu'il n'y avait **pas d'élévation du nombre de globules blancs dans le LCR**. Cliniquement, il présentait des céphalées avec photophobie et phonophobie, des rachialgies et des vomissements importants. Ses symptômes étaient apparus le jour même et il n'avait reçu aucun traitement avant d'être hospitalisé.

Dans deux études menées lors d'épidémies de méningites aseptiques à échovirus 30 l'une en Suisse et l'autre aux Etats-Unis, les auteurs ont décrit plusieurs cas de patients atteints ne présentant pas de pléiocytose dans le LCR. Ceci peut se voir en début d'infection lorsque les patients sont vus très tôt (5, 25) comme cela a été le cas dans notre étude. L'explication serait que la pléiocytose n'a pas eu le temps d'apparaître (5, 25). Ainsi, chez les patients ayant au départ un faible taux de cellules dans le LCR (<5 cellules/mm³), la deuxième ponction lombaire a montré une élévation de ce taux (20). Une infection du système nerveux central par un entérovirus peut se voir sans pléiocytose à tout âge même si cela est beaucoup plus classique avant l'âge de 1 an (11, 18, 24).

Si on considère l'ensemble des patients, on constate que quelle que soit la formule retrouvée à l'analyse du LCR (formule panachée/ formule à polynucléaires / formule à lymphocytes avec normoglycorachie), plus on a avancé dans l'évolution de l'épidémie et moins on a traité les patients, ce qui est montré dans les graphiques numéro 2 et 6.

On peut noter également que les 14 premiers patients sont restés hospitalisés en moyenne 6,07 jours contre en moyenne 4 jours pour les 13 autres.

De la même façon, au fur et à mesure de l'épidémie, les patients ont été moins traités et ont subi moins d'examens complémentaires injustifiés. Ceci s'explique par le fait que plus on avance dans l'épidémie plus le personnel médical est informé sur la maladie et ses présentations et se montre moins « interventionniste ».

Il est également établi que la prise en charge d'un patient n'est pas la même selon le médecin (interne, médecin urgentiste, médecin spécialiste) qui s'occupe de lui. Ainsi dans notre étude nous avons constaté à plusieurs reprises que le traitement institué aux urgences a été modifié ou même arrêté après que le patient soit monté dans le service de maladies infectieuses. Une meilleure collaboration des médecins travaillant aux urgences avec les spécialistes permettrait sans doute de diminuer la prescription injustifiée de traitements antibiotiques et/ou antiviraux et le recours à des examens coûteux et inutiles lors d'une épidémie de méningites à entérovirus.

Cette notion se retrouve dans une étude menée aux Etats-Unis lors d'une épidémie de méningites aseptiques à entérovirus. Les auteurs ont trouvé qu'il existait une différence de prise en charge des malades selon qu'ils étaient vus dans un hôpital universitaire ou un hôpital non universitaire. Ainsi dans l'hôpital universitaire 26% des patients ont eu un scanner cérébral versus 68% dans l'hôpital non universitaire. Les résultats ont également montré que les malades hospitalisés pour méningite aseptique avaient une durée de séjour de plus en plus courte au fur et à mesure de l'épidémie lorsqu'ils étaient hospitalisés dans un hôpital universitaire tandis que la durée d'hospitalisation ne variait pas dans l'hôpital non universitaire. Ils en ont conclu que lorsque les praticiens sont bien informés sur l'épidémie en cours, cela se traduit par une réduction du temps d'hospitalisation, une prescription moindre d'examens complémentaires inutiles et de ce fait une prise en charge plus adaptée et moins coûteuse du patient (20).

Il faut malgré tout rester vigilant car le contexte épidémique peut également rassurer à tort le médecin (18). Une méningite bactérienne peut survenir au cours d'une telle épidémie. A ce titre, la ponction lombaire doit être réalisée de manière systématique (20).

Ces résultats montrent la difficulté de diagnostiquer une infection méningée à entérovirus en se basant sur la clinique et l'analyse du LCR et de la différencier d'une infection bactérienne (5, 18, 22).

L'un des éléments déterminants va alors être le résultat des cultures et des autres recherches microbiologiques.

A ce niveau le problème est le temps nécessaire pour obtenir ces résultats. L'attitude est bien souvent de garder les patients hospitalisés et de maintenir le traitement antibiotique jusqu'à ce qu'on ait éliminé une origine bactérienne, tuberculeuse, herpétique etc....Pourtant dans la majorité des cas de méningite, l'agent responsable est un virus avec en tête les entérovirus (5, 16, 22, 24, 26).

Le diagnostic des infections à entérovirus par culture cellulaire est comme nous l'avons vu précédemment, souvent long, difficile et coûteux (18, 20, 22, 25).

Lors d'une étude, les auteurs ont trouvé des délais de résultats allant de 1 à 20 jours (en moyenne 6,8 jours) et en ont conclu que le diagnostic par culture ne permettait pas souvent d'aider pour la prise en charge des patients (25).

Cela est d'autant plus vrai qu'il semble que la durée de culture soit plus longue lorsqu'on utilise des prélèvements de LCR avec une moyenne de 3,7 à 8,2 jours (24).

De plus, le diagnostic par culture peut être rendu difficile par un titre bas de virus dans le LCR et par la difficulté qu'ont certains virus à se multiplier sur culture cellulaire (5, 18), comme c'est le cas des coxsachievirus A qui ne peuvent pas être diagnostiqués par cette technique (24). Ceci explique en partie sa sensibilité moyenne de 65 à 75% (18, 22, 24).

De nombreuses études ont ainsi montré que la culture cellulaire est souvent trop lente (5, 20, 24, 25) et manque de sensibilité pour aider dans la prise en charge du patient (5).

L'utilisation de la biologie moléculaire comme technique diagnostique des infections à entérovirus est ainsi apparue très attrayante. C'est pourquoi ces dernières années, certaines études ont cherché à comparer les deux techniques.

Les résultats ont montré que la recherche par PCR permet l'obtention d'un diagnostic rapide en 24 heures (25) voire en 5 heures dans certains cas (5, 18, 22) avec la même spécificité mais avec une meilleure sensibilité proche de 100% (17, 18, 22, 24).

L'intérêt d'obtenir un diagnostic rapide de méningite à entérovirus est de pouvoir ainsi arrêter le traitement antibiotique et/ou antiviral institué initialement et d'éviter de demander des examens inutiles et coûteux (17).

Une étude américaine a montré que dans les cas de méningites aseptiques où la recherche de génome d'entérovirus par PCR était positive, les patients avaient une durée d'hospitalisation plus courte de 30 heures en moyenne, avaient moins de scanners cérébraux et restaient moins

longtemps sous antibiotiques que dans les cas où la recherche par PCR était négative. Dans cette étude un diagnostic positif par PCR était obtenu en 26 heures environ.

Outre la réduction du temps d'hospitalisation, l'obtention d'un diagnostic rapide permet de diminuer le coût de celle-ci (18).

Les auteurs d'une autre étude menée lors d'une épidémie en Suisse ont conclu que le diagnostic par PCR était supérieur et préférable à la culture. La rapidité et la meilleure sensibilité de cette méthode ont permis d'aider et d'améliorer la prise en charge des patients en permettant d'éviter les traitements antibiotiques, les investigations inutiles et en permettant de les faire sortir plus rapidement (5).

La comparaison de ces deux techniques dans les différentes études montre ainsi la supériorité de la recherche par PCR avec lorsque le diagnostic est rapide, un impact certain sur la qualité de la prise en charge du patient et sur le coût de celle-ci.

Si la recherche d'entérovirus pouvait être faite en routine avec un résultat disponible en quelques heures, cela permettrait même de traiter les patients en externe avec selon une étude américaine un coût 3 fois moins important qu'une prise en charge à hôpital (20).

Pourtant à l'instar de notre étude, cette méthode diagnostique connaît encore certaines limites. Ainsi la recherche du génome des entérovirus par PCR ne se fait pas dans tous les centres hospitaliers, comme c'est le cas à l'hôpital de Villeneuve Saint-Georges. Ceci nécessite donc d'envoyer le prélèvement ce qui retarde le diagnostic. Le deuxième problème est que cette recherche n'est pas forcément pratiquée tous les jours ce qui augmente d'autant plus la durée d'obtention du résultat et le rend moins décisif dans la prise en charge du patient (18). Ainsi le recours à cette technique a un impact certain sur la prise en charge du malade lorsqu'elle est demandée dans les premières heures d'hospitalisation et qu'elle peut être effectuée au mieux 6 jours par semaine (18). Dans le cas contraire, le patient sort bien souvent avant l'obtention du résultat, comme ce fut le cas dans notre étude.

Si nous comparons la prise en charge des patients de l'étude ayant eu une recherche d'entérovirus par PCR (PCR +) et celle des patients n'ayant pas eu de diagnostic par cette technique on peut faire plusieurs remarques (voir tableau N°7) :

- la durée moyenne d'hospitalisation des patients PCR + est plus longue

- le pourcentage de patients ayant subi des examens complémentaires (TDM cérébrale, IRM cérébrale, EEG) est plus important chez les patients PCR+
- le pourcentage de patients traités est proche de 50% que ces patients aient eu un diagnostic par PCR ou non

Il apparaît donc que lors de cette étude, la méthode diagnostique utilisant la recherche par PCR n'ait pas influencé la prise en charge des patients en raison du délai de rendu du résultat et n'a donc pas eu d'impact sur le coût de ces hospitalisations.

Dans notre étude, toutes les recherches d'entérovirus se sont révélées positives. Toutefois, lors d'une étude où les patients ont bénéficié d'une recherche d'entérovirus par PCR dans le LCR et par culture cellulaire dans différents sites, quelques cas de tests PCR négatifs avec culture positive dans d'autres sites que le LCR ont été observés. Le diagnostic de méningite à entérovirus ne pouvant être affirmé sur la seule positivité de la culture de prélèvements de la gorge ou des selles, un test PCR faussement négatif n'a pu être affirmé mais il n'a pas non plus été éliminé (5).

Il est difficile de ne pas envisager l'existence de tests PCR faussement négatifs (18) d'autant plus qu'il n'y a pas de test plus sensible permettant d'évaluer au mieux sa sensibilité (5). Ces faux négatifs pourraient s'expliquer par un faible titre de virus dans le LCR (5).

Au cours de certaines études, la recherche d'entérovirus par PCR a également été comparée en utilisant différents sites de prélèvement. Il en ressort que c'est dans le LCR que la PCR a la meilleure sensibilité tandis que dans les urines celle-ci est très variable (14) et reste moins bonne (77%) (22). Le sang est par contre un bon site de prélèvement avec lors d'une étude une sensibilité de 92% (22). Toutefois bien que la possibilité d'utiliser différents sites de prélèvement soit un atout, il paraît impossible de ne pas réaliser de ponction lombaire à un adulte présentant un syndrome méningé. On ne peut alors éviter le syndrome post PL qui est survenu chez 22,2% des patients de notre étude et qui a retardé leur sortie.

Conscients de ces problèmes, certains auteurs trouvent une utilité dans l'utilisation de cette technique lors des grandes épidémies, en raison de l'impact économique (20), ou dans certains cas de diagnostic difficile.

Selon certains, l'utilisation de la PCR présenterait notamment plus d'intérêts chez les nourrissons de moins de 2 mois chez qui la différenciation entre infection virale et bactérienne est parfois plus délicate (18).

6. CONCLUSION

Les résultats de cette étude montre la difficulté d'appréhender une épidémie de méningites à entérovirus. Un nombre non négligeable des patients de l'étude a reçu un traitement antibiotique et/ou antiviral et a subi des examens complémentaires de type scanner cérébral, IRM cérébrale et EEG. Pourtant nous avons vu que ces prescriptions étaient dans la plupart des cas injustifiées. Dans les cas où il existe un doute sur une méningite bactérienne il est licite de démarrer une antibiothérapie par *Amoxicilline IV* qui sera ensuite arrêtée au vue des résultats de la culture. Un traitement par *Aciclovir* n'avait pas d'indication puisque aucun patient n'avait de signes de localisation. Lorsque le tableau clinique et les résultats d'analyse du LCR suggéraient fortement une méningite aseptique, une simple surveillance était indiquée. Nous avons donc pu constater qu'il existe vraisemblablement un problème de communication des services d'urgences avec les spécialistes de maladies infectieuses et qu'une bonne connaissance de l'épidémie permet d'améliorer sensiblement la prise en charge du malade.

L'utilisation de la PCR comme méthode diagnostique n'a pas permis ici de diminuer la durée d'hospitalisation, ni d'éviter la prescription de traitement antibiotique et/ou antiviral ni la prescription d'examen complémentaires. La raison en est un délai de rendu des résultats trop long, la recherche d'entérovirus par PCR ne pouvant s'effectuer à l'hôpital de Villeneuve Saint-Georges. Toutefois, dans les études réalisées sur des cohortes de plusieurs centaines de patients aux Etats-Unis, les résultats montrent l'impact positif sur la prise en charge du malade d'un diagnostic par PCR obtenu en quelques heures.

D'un point de vue économique même si ces études n'ont pas réellement prouvé un bénéfice en terme de coût, il apparaît logique qu'en diminuant le nombre de jours d'hospitalisation, le nombre de jours de traitement et le nombre d'examen complémentaires, le coût de l'hospitalisation sera moindre. On peut ainsi s'interroger sur l'impact que cela aurait en France si la recherche par PCR était effectuée sur place, dès l'admission aux urgences. Si on considère que les méningites virales sont bien plus fréquentes que les méningites bactériennes, et que les entérovirus en sont la cause la plus fréquemment retrouvée, cela permettrait d'éviter un certain nombre d'hospitalisations et par le fait le recours à des examens et à des traitements inutiles. On pourrait ainsi diminuer le coût de maladies fréquentes, de faible morbi-mortalité mais souvent responsables de frais inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Atkinson PJ, Sharland M, Maguire H. Predominant enteroviral serotypes causing meningitis. *Arch Dis Child*. 1998;78:373-374
2. Celers J, Celers P, Bertocchi A. Les entérovirus non poliomyélitiques en France de 1974 à 1985. *Path Biol*. 1988;36:1221-1226
3. Chao-Ching Huang, Ching-Chuan Liu, Ying-Chao Chang, Chen-Yu Chen, Shan-Tair Wang, Tsu-Fuh Yeh. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 1999; 341: 936-942
4. Gaudin O.G. Entérovirus dans Editions Techniques- *Encycl.Med.Chir. Maladies infectieuses et parasitaires*. Paris.8056 A10, 1991 :8
5. Gorgievski-Hrisoho M, Schumacher JD, Vilimonovic N, Germann D, Matter L. Detection by PCR of enteroviruses in cerebrospinal fluid during a summer outbreak of aseptic meningitis in Switzerland. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2408-2412
6. Huang CG, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 1999;341:936-942
7. Kenjiro Gondo, Koichi Kusuhara, Hiromichi Take, Kohji Ueda. Echovirus type 9 epidemic in Kagoshima, Southern Japan : seroepidemiology and clinical observation of aseptic meningitis. *Pediatr Inf Dis J*. 1995;14:787-91
8. Kenneth LT. Maladies du système nerveux induites par les virus et les prions dans. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison Medecine Interne*. Paris: Arnette S.A., 1995:2309-2320
9. Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K, Yoshitomi T, Nishikawa M, Ichiyama T, et al. Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. *Scand J Inf Dis*. 2000;32:471-474

10. McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, mouth disease in western Australia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:236-42
11. Modlin JF. Coxsachieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses in. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1904-1916
12. Modlin JF. Introduction to picornaviridae in. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1888-1895
13. Montho Ho, Eng-Rin Chen, Kwo-Hsiung Hsu, Schiing-Jer Twu, Kwo-Tong Chen, Su-Fen Tsai, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med*. 1999;341:929-35
14. Nielsen LP, Modlin JF, Rotbart HA. Detection of enterovirus by polymerase chain reaction in urine samples of patients with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:625-627
15. Noël V, Lortholary O. Méningites infectieuses à liquide clair. *Rev Prat*. 1996;46:1665-1672
16. Oberste MS, Maher K, Kennett ML, Campbell JJ, Carpenter MS, Schnurr D, et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of echovirus type 30 (E30): genotypes correlate with temporal dynamics of E30 isolation. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3928-3933
17. Olivot JM, Bemisty S, Levy R, Palmer P, Lebon P, Lyon-Caen O, et al. Méningite à entérovirus de l'adulte. *Rev Neurol*. 1998;154:429-430
18. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer M. Impact of a diagnostic cerebral fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA*. 2000;283:2680-2685

19. Ray C Georges. Enterovirus et reovirus dans. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison Medecine Interne. Paris: Arnette S.A., 1995: 821-825
20. Rice SK, Heintz RE, Thornton LL, Opal SM. Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enterovirus meningitis. Clin Infect Dis. 1995;20:31-7
21. Rodriguez A, Westbo S, Adam B, Langkop C, Francis BJ. Outbreak of aseptic meningitis -Whiteside County, Illinois, 1995. JAMA. 1997;277:1272-1273
22. Rotbart AH, Ahmed A, Hickey S, Dagan R, McCracken Jr GH, Whitley RJ, et al. Diagnosis of enterovirus infection by polymerase chain reaction of multiple specimen types. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:409-411
23. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with Pleconaril. Clin Infect Dis. 2001;32:228-235
24. Rotbart HA. Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome in Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Infection of the central nervous system. New York: Raven Press, 1991:19-28
25. Sawyer MH, Holland D, Aintablian N, Connor JD, Keyser EF, Waecker NJ. Diagnostic of enterovirus central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:177-82
26. Sène D, Bossi P, Zeller V, Caumes E, Bricaire F. Méningite virale aiguë. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de 29 patients hospitalisés. Presse Med. 2002; 31: 254-258

ANNEE : 2002
NOM ET PRENOM DE L' AUTEUR : MARCHAL Muriel
DIRECTEUR DE THESE : M. le Docteur Olivier PATEY
<p>TITRE DE LA THESE : Epidémie de méningites à entérovirus. Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques.</p> <p>Durant l'année 2000, une épidémie de méningites aseptiques à échovirus 30 a sévi en France. L'échovirus 30 appartient à la famille des entérovirus qui sont les virus les plus fréquemment responsables des méningites virales.</p> <p>Méthode : Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 27 patients âgés de plus de 15 ans, hospitalisés pour méningite aseptique à l'hôpital de Villeneuve Saint-Georges de mars à octobre 2000.</p> <p>Résultats : L'âge moyen des patients était de 28 ans. Le sex-ratio était de 16 femmes pour 11 hommes. Cliniquement tous les patients présentaient des céphalées souvent intenses associées dans 88,9% des cas à de la fièvre et dans 81,5% des cas à des nausées et vomissements. L'examen neurologique retrouvait des signes méningés chez 70,4% des patients mais aucun ne présentait de trouble de conscience ni de signe de localisation. D'autres signes associés tels que myalgies, rhinopharyngites ou diarrhées étaient présents dans 37% des cas. L'analyse du LCR montrait en moyenne un nombre d'éléments de 267/mm³ avec 45% de polynucléaires neutrophiles et 49% de lymphocytes. La moyenne des protéinorachies était de 0,94g/l et la moyenne des ratios Glycorachie/Glycémie était de 0,57. La leucocytose moyenne était de 9600 et la CRP moyenne était de 14,44. Chez 12 patients, le diagnostic de méningite virale à entérovirus a été affirmé par la PCR. 51,85% des patients ont été traités par antibiotiques et/ou <i>Aciclovir</i>. Les patients ont été traités plus facilement en début d'épidémie. Le diagnostic par PCR n'a pas influencé la prise en charge des malades, car cette technique n'étant pas réalisée sur place, le résultat était rendu trop tardivement. Beaucoup de prescriptions d'examens complémentaires, d'antibiotiques ou d'<i>Aciclovir</i> étaient injustifiées. Une meilleure collaboration entre urgentistes et médecins spécialistes permettrait d'améliorer la prise en charge des patients. L'utilisation de la PCR en routine permettrait également de diminuer certaines prescriptions inutiles, de diminuer la durée d'hospitalisation et sans doute de diminuer ainsi le coût de telles épidémies.</p>
<p>MOTS-CLES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entérovirus - échovirus 30 - méningite aseptique
<p>ADRESSE DE L'UFR : 8, rue du Général SARRAIL 94010 CRETEIL CEDEX</p>

