



HAL
open science

Description des méningites à entérovirus et facteurs associés à la durée de séjour

Clément Le Cornec

► **To cite this version:**

Clément Le Cornec. Description des méningites à entérovirus et facteurs associés à la durée de séjour. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01466834

HAL Id: dumas-01466834

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01466834>

Submitted on 13 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse N° 182

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2016 par

Clément LE CORNEC

Né le 7 mars 1984 à Nantes

Description des méningites à Entérovirus et facteurs associés à la durée de séjour

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Marc-Olivier VAREIL

Rapporteur

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

Jury

Monsieur le Professeur Didier NEAU

Président

Madame le Professeur Marie-Edith LAFON

Membre

Monsieur le Docteur Romain BLONDET

Membre

Remerciements

Au Professeur Didier NEAU, je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de ce jury. Je tiens également à vous remercier pour vos enseignements et vos remarques avisées lors de mon stage dans votre service.

Au Professeur Marie-Edith LAFON, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur de votre exigence.

Au Professeur Charles CAZANAVE, merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail. Je te remercie aussi pour la pertinence et la justesse de tes remarques. Merci également pour ton humour et ta bonne humeur au quotidien, mais surtout pour ton amitié indéfectible.

Au Docteur Romain BLONDET, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens également à te remercier de m'avoir aidé dans l'accomplissement de ma maquette de médecine d'urgence.

Au Docteur Marc-Olivier VAREIL, les mots me manquent pour dire tout ce que je te dois. Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse autour d'un café il y a 3 ans. Merci également pour ta patience, ton accompagnement et ta disponibilité tout au long de ce travail qui aura pris beaucoup de temps. Grâce à tes enseignements, la bibliographie et Zotero n'ont plus de secrets pour moi. Je tiens à te témoigner mon profond respect

A mes parents, merci d'avoir toujours été présents et de m'avoir soutenu même dans les années les plus difficiles. Je suis enfin devenu adulte en présentant ce travail et mes études s'achèvent enfin. Merci d'être présents à chaque étape de ma vie.

A mes frères et sœur, grands-parents, merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années d'études...

A bon-papa, j'espère que tu es fier de moi là-haut.

Au Docteur Jean-Pierre VULSER, si je me tiens devant mes pairs aujourd'hui, c'est grâce à toi. Tu m'as donné l'envie d'exercer ce métier, j'espère en être digne.

Au Docteur Leslie MERESSE-PROST, merci d'avoir accepté de me former à devenir urgentiste. C'est grâce à toi si je vais pouvoir exercer cette spécialité.

A tous les chefs que j'ai rencontré durant mes études, merci pour vos enseignements.

A mes amis nantais, Jo et Flo, Marie et Pierre, Bas et Momo.

A mes amis d'externat, Greg, Prouxi, Clément, Guillaume, Charles, Dewi, Marco, vous m'avez aidé à passer ces années difficiles,

A mes premiers co-internes, Guigui et Jean-mich, vous m'avez aidé à rentrer comme il se doit dans la vie d'interne. Cette team cardio restera gravée dans ma mémoire.

A Xavier, Thomas et Christophe, vous m'avez donné envie d'être urgentiste.

A Guillaume et Aurélien pour m'avoir appris les plus belles techniques de danse,

A Salman et Phiphi, je suis très heureux pour vous... Merci pour cette coloc où j'ai rarement autant ri,

A Béa et Tiphaine, merci pour ces six mois de colocs,

A OPG, Gigicle, Mezzo, Suzzo, Nico G et Nico V pour cet été philosophique à Mont-de-Marsan.

A Tat, Fred, Sisi, Béné, Gilles, Marie-mélo, Anne-so, Anabelle, Charlotte, Raph, Alix, Pauline J, Céline, Noémie, Johann, Claire G, Margaux, Adeline, Romain, Charles, Camille, Thomas T, Claire C, Marie, Caro...

A Marie et Bruno, merci pour votre gentillesse et pour m'avoir accueilli dans votre famille,

A tous les soignants que j'ai rencontré durant mes stages, les internes ne seraient rien sans vous. Merci pour vos connaissances et votre bonne humeur au quotidien malgré le travail parfois difficile.

A Anne-so, merci de supporter ma non-organisation, mon flegme et mon optimisme béat. Merci de m'avoir porté durant ces années de travail, merci pour ton amour au quotidien. J'espère être à la hauteur quand ce sera à toi de travailler ta thèse et pour les événements qui nous attendent.

A tout ceux que j'oublie,

Résumé

Description des méningites à entérovirus et facteurs associés à la durée de séjour

Introduction : Les méningites à entérovirus sont les premières causes de méningites toutes causes confondues. Le plus souvent bénignes, un diagnostic étiologique rapide permettrait de diminuer la durée des hospitalisations. L'objectif est de décrire les manifestations cliniques et biologiques et de déterminer les facteurs associés à la durée de séjour hospitalier.

Méthodes : Etude rétrospective monocentrique de tous les cas de méningites à entérovirus identifiés par PCR sur une durée de 40 mois. La recherche des facteurs associés à la durée de séjour est réalisée par régression linéaire multivariée.

Résultats : Sur 172 cas, 34,8 % avaient moins de 3 ans, et 31,5 % plus de 18 ans. Près de 14% des patients ont été admis en réanimation. La triade classique fièvre-raideur nucale-vomissement était présente chez 65,5 % des plus de 3 ans contre seulement 3,2 % des moins de 3 ans. Le score de Hoen était inférieur à 0.1 dans 151 cas (87,8 %). La PCT était supérieure à 0.5 ng / ml dans 11 / 113 cas (9,7 %). Une antibiothérapie a été initiée dans 53.8 % des cas (Médiane 2,8 j), un traitement antiviral dans 18.1 %, de la morphine dans 4,3% des cas. En analyse multivariée, un âge supérieur à 18 ans ($p=0,04$), une défaillance d'organes ($p<0.001$) et le délai d'obtention des résultats de la PCR entérovirus ($p=0.002$) étaient les facteurs associés à une durée de séjour plus élevée. Aucun critère biologique (dont PCT et lactates) n'était associé à la durée de séjour.

Conclusion : Le délai d'obtention de la PCR entérovirus est l'un des facteurs les plus déterminants dans la durée d'hospitalisation de ces patients. L'obtention rapide des résultats de biologie moléculaire dans le cadre de méningites virales devrait permettre de diminuer les examens et les traitements inutiles et de diminuer la durée de séjour de ces patients.

Mots clés : méningite, entérovirus, Polymerase Chain Reaction, Enfant, Adulte, Durée de séjour.

Sommaire des tableaux.....	10
Abréviations.....	11
Introduction.....	13
1. Structure des Entérovirus	15
1.1. La capside.....	15
1.2. Le génome.....	16
1.2.1. Région 5' non codante (5'NC).....	17
1.2.2. Région 3' non codante (3'NC).....	17
1.2.3. Cadre ouvert de lecture (ORF).....	18
2. Cycle infectieux	20
2.1. Attachement cellulaire.....	20
2.1.1. Principaux récepteurs	21
2.1.2. Récepteurs alternatifs.....	22
2.1.3. Co-récepteur	22
2.2. Entrée dans la cellule et décapsidation.....	23
2.2.1. Entrée dans la cellule	23
2.2.2. Décapsidation	24
2.2.3. Phase de réplication	25
2.2.4. Maturation et libération des virions.....	27
3. Effets de l'infection sur la cellule hôte.....	28
3.1. Inhibition de la synthèse des protéines cellulaires	28
3.2. Inhibition de la synthèse de l'ARN cellulaire.....	28
3.3. Modulation de la maturation et de l'excrétion protéique.....	29
3.4. Modulation de la mort cellulaire.....	29
4. Epidémiologie	30
4.1. Transmission	30
4.2. Age et sexe.....	31
4.3. Circulation épidémique et endémique	31
5. Présentation clinique	34
5.1. Infections asymptomatiques.....	34
5.2. Atteintes cutanéomuqueuses.....	34
5.3. Affections respiratoires	35
5.4. Atteintes musculaires.....	35

5.5.	Atteintes du système nerveux central.....	36
5.6.	Diabète	37
6.	Diagnostic.....	38
7.	Méthodes diagnostiques	39
7.1.	Isolement par culture cellulaire	40
7.2.	Sérologie	41
7.3.	PCR	41
8.	Problème de santé publique.....	42
9.	Prise en charge thérapeutique	44
9.1.	Agents fixant la capsid.....	45
9.2.	Inhibiteurs de protéase	45
9.3.	Inhibiteurs de la polymérase	45
9.4.	Autres thérapeutiques.....	46
	Matériel et méthodes.....	49
1.	Matériel & méthodes.....	49
1.1.	Modèle et population de l'étude.....	49
1.2.	Recueil des données.....	49
1.3.	Prise en charge des données manquantes	50
1.4.	Analyse des données.....	51
	Résultats	52
1.	Caractéristiques de la population	52
2.	Caractéristiques cliniques.....	54
3.	Caractéristiques anamnestiques	55
4.	Caractéristiques biologiques	56
4.1.	Dans le sang.....	56
4.2.	Dans le LCR	57
5.	Prise en charge des patients.....	58
6.	Analyse univariée des variables associées à la durée de séjour	59
7.	Analyse multivariée des variables associées à la durée de séjour	62
	Discussion	63
	Conclusion.....	69
	Bibliographie.....	70

Sommaire des figures

Figure 1: Poster présenté au JNI 2014.....	12
Figure 2: Représentation schématique de la capsid.....	16
Figure 3: Structure du génome des Entérovirus	17
Figure 4: Cycle infectieux des Entérovirus	20
Figure 5 : Traduction et maturation des protéines virales.....	26
Figure 6: Distribution des cas positifs à entérovirus par semaine, réseau de surveillance des entérovirus, France, Janvier 2005-Juillet 2015.....	32
Figure 7: Différentes atteintes des Entérovirus.....	34
Figure 8 : Inclusion des méningites à entérovirus entre juin 2010 et octobre 2013.....	52
Figure 9 : Répartition des cas entre 2010 et 2013.....	53
Figure 10 : Durée d'évolution des symptômes	55

Sommaire des tableaux

Tableau 1: Classification des entérovirus humains (selon l'International Committee on Taxonomy of Viruses)	15
Tableau 2: Récepteurs cellulaires des Entérovirus	21
Tableau 3: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	54
Tableau 4: Caractéristiques biologiques.....	56
Tableau 5: Caractéristiques thérapeutiques	58
Tableau 6: Antibiothérapies utilisées	59
Tableau 7: Analyse univariée des paramètres anamnestiques et cliniques	60
Tableau 8: Analyse univariée des paramètres biologiques	61
Tableau 9: Analyse univariée des paramètres de prise en charge	61
Tableau 10: Analyse multivariée des paramètres associés à l'allongement de la durée de séjour.....	62

Abréviations

AG : appareil de Golgi

ARN : Acide ribonucléique

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

CAR : Coxsackievirus-Adenovirus Receptor

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CRP : C-Reactive Protein

CV : Coxsackie virus

DAF : Decay accelerating factor

E : Echovirus

EIQ : Espace inter-quartile

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ER : Endoplasmic Reticulum

EV : Entérovirus

HFMD : Hand-Foot-Mouth Disease

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1

IFN- β : Interféron β

IRES : Internal Ribosome Entry Site

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalorachidien

LOS : Length of Stay

LDLR : Low-density Lipoprotein Receptor

NC : région Non Codante

OR : Odds Ratio

ORF : Open Reading Frame

PCT : Procalcitonine

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PSGL-1 : P-Selectin Glycoprotein Ligand 1

PV : Poliovirus

PVR : Poliovirus Receptor

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SCARB-2 : SCavenger Receptor class B member 2

SNC : Système nerveux central

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TDM : Tomodensitométrie

TJ : Tight Junction

VP : Viral Protein

VAREIL MO¹, KASSAB S², LE-CORNEC C¹, WILLE H¹, FLEURY H², CAZANAVE C¹, NEAU D¹
¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux, ² Service de Virologie, CHU de Bordeaux

Introduction - Objectifs

Les méningites à entérovirus constituent la première cause de méningite. L'objectif est de décrire les manifestations cliniques et biologiques de ces méningites, leur prise en charge thérapeutique et les facteurs associés à la durée de séjour.

Méthodologie

Etude **rétrospective** des méningites à entérovirus diagnostiquées par PCR (juin 2010 - novembre 2013) au CHU de Bordeaux. La recherche des facteurs associés à la durée de séjour est réalisée par régression linéaire multivariée.

Résultats - Discussion

Au total, **172 patients** avec une PCR entérovirus positive dans le LCR ont été inclus. En majorité, il s'agissait d'enfants et aucun décès n'est survenu. La présentation typique était une méningite lymphocytaire bénigne, mais près de 10 % des patients présentaient des signes de gravité avec une défaillance d'organes.

Caractéristiques clinico-biologiques des patients

Caractéristiques	n / N ou médiane	% ou EIQ*
Sexe (Homme)	101 / 172	56,7
Age <3 ans / ≥ 18 ans	62 / 56	34,8 / 31,5
Fièvre > 38°C	154 / 168	91,7
Triade méningée		
– Age < 3 ans	2 / 62	3,2
– Age ≥ 18 ans	37 / 56	65,5
Signes de gravité (encéphalite, hypotension, SDRA)	17 / 172	9,3
Signes cliniques d'encéphalite	6 / 119	5,0
Cytologie - LCR		
– Eléments (cell. / mm ³)	197	190 - 285
– Prédominance de PNN	63 / 172	36,6
Protéïnorrhée (g/L)	0,52	0,35 – 0,67
Lactates dans le LCR (mmol/L)	2,1	1,7 - 2,3
Procalcitonine < 0,5 ng/mL	102 / 113	90,2
Score de Hoen < 0,1	151 / 172	87,8
PCR positives dans les selles	37/42	88,1

*EIQ: espace interquartile.

Triade méningée = Céphalées + raideur de nuque + vomissements.

Prise en charge des patients

	n / N ou médiane	% ou EIQ*
Réalisation d'une imagerie cérébrale	31 / 172	17,8
Dont résultats anormaux	0 / 31	0,0
Prescription d'antibiotiques	91 / 169	53,8
Dont durée (jours)	2	2 - 3
Prescription d'antiviraux	31 / 171	18,1
Dont durée (jours)	1	1 - 2
Antalgiques de palier 3	6 / 139	4,3
Délai obtention PCR (jours)	3	2 - 4
Durée du séjour hospitalier (jours)	3	2 - 4

Analyse multivariée (régression linéaire) des variables associées à la durée de séjour

Variables	β*	p
Age ≥ 18	0,99	0,04
Signes d'encéphalite	1,00	< 0,001
Nausées	0,42	0,004
Signe de gravité	0,70	< 0,001
Délai obtention PCR	0,09	0,002

*β : coefficient de régression

En analyse multivariée, un âge supérieur à 18 ans, les nausées, la présence de signes de gravité et le délai d'obtention des résultats de la PCR entérovirus dans le LCR étaient associés à une durée de séjour plus longue.

Aucun des marqueurs biologiques étudiés n'est prédictif de la durée de séjour.

Conclusion

Les méningites à entérovirus sont des méningites bénignes à prédominance lymphocytaire bien que dans près de 10% des cas il puisse exister des signes de gravité en particulier des manifestations encéphalitiques. Les performances du score de Hoen et de la PCT permettent une orientation rapide vers une cause virale dans respectivement 88 et 90 % des cas, évitant le recours à une antibiothérapie. La PCR sur prélèvements de selles semble présenter une bonne sensibilité diagnostique. Le délai d'obtention de la PCR (LCR +/- selles) est significativement associé à la durée d'hospitalisation, rendant utile un accès rapide à cet examen.

Contact : Dr Vareil Marc-Olivier

Services des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

33076 Bordeaux cedex

marc-olivier.vareil@chu-bordeaux.fr



Figure 1: Poster présenté au JNI 2014

Introduction

Les méningites infectieuses sont des causes fréquentes de recours au système de soins. Alors que les méningites bactériennes sont potentiellement graves, voire mortelles, et justifiant ainsi d'une prise en charge immédiate et intensive, les méningites virales sont les plus fréquentes et le plus souvent bénignes. Afin de ne pas méconnaître une cause bactérienne, beaucoup de travaux, et les différentes conférences de consensus se sont appliqués à identifier et proposer des prises en charge adapter à ces formes de méningites. En revanche, il n'existe pas de consensus sur les prises en charges de méningites virales bénignes et tout particulièrement à entérovirus (EV) qui figurent au premier rang des causes virales. Obtenir un diagnostic rapide et sûr devrait permettre d'économiser des ressources matérielles, humaines et financière importante

En effet, les méningites aiguës communautaires sont virales dans près de 75% des cas et les EV sont responsables de 85% d'entre elles (1–3). L'EV est un virus ubiquitaire, responsable de nombreuses pathologies mais surtout d'épidémies de méningite. En effet, dans les zones tempérées comme la France, il circule peu en hiver et on observe une augmentation importante de l'incidence en été et en automne. De 2008 à 2012, le réseau national de surveillance des EV coordonné par le Centre National de Référence (CNR) des entérovirus et paréchovirus identifie en moyenne plus de 1400 cas de méningite à EV par an (CNR Entérovirus, Clermont-Ferrand).

Les méningites à EV sont en général d'évolution favorable sans traitement permettant une prise en charge courte. Elles sont souvent sous-diagnostiquées car non recherchées. La conférence de consensus sur la prise en charge des méningites aiguës communautaires bactériennes parue en 2008 et confirmée par le rapport de la HAS en 2014 (4,5) recommande de rechercher par Polymerase Chain Reaction (PCR) les EV dans le LCR dans les cas de méningite à faible suspicion bactérienne.

L'évolution des techniques de biologie moléculaire permet l'identification d'un EV avec un rendu des résultats dans les 2h suivant la réception de l'échantillon, moyennant une disponibilité constante et immédiate de cet examen biologique.

L'**objectif principal** de cette thèse est de déterminer les aspects cliniques et biologiques des méningites à EV survenues au CHU de Bordeaux et leur prise en charge notamment en termes de recours à l'imagerie et aux traitements anti-infectieux.

L'**objectif secondaire** est de déterminer si le délai d'obtention pour le clinicien des résultats de cette PCR spécifique des entérovirus pourrait améliorer la prise en charge de ces patients et pourrait être une piste pour rationaliser l'usage des ressources des systèmes de santé.

Généralités

1. Structure des Entérovirus

Les EV font partie de la famille des *Picornaviridae*. Ce sont des virus possédant une capsid, de symétrie icosaédrique, contenant l'ARN positif simple brin et faisant un diamètre de 30 nm. Ils sont non enveloppés et peuvent survivre dans un environnement acide, permettant le passage de l'estomac, jouant ainsi un rôle majeur dans la transmission féco-orale (6).

Tableau 1: Classification des entérovirus humains (selon l'International Committee on Taxonomy of Viruses)

Espèces	Génotypes
Human enterovirus A (HEV A)	<ul style="list-style-type: none">- CV A 2–8, 10, 12, 14, 16;- EV A71, 76 89, 90, 91, 114, 119
Human enterovirus B (HEV B)	<ul style="list-style-type: none">- CV A9;- CV B1–6;- E1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33;- EV B69, 73–75, 77–88, 100–101, 106–107
Human enterovirus C (HEV C)	<ul style="list-style-type: none">- PV 1–3,- CV A1, 11, 13, 17, 19–22, 24,- EV C95–96, 99, 102, 104–105, 109, 113,116–118
Human enterovirus D (HEV D)	<ul style="list-style-type: none">- EV D68, 70, 94, 111
Enterovirus non assignés	<ul style="list-style-type: none">- EV122–123

Abréviations : CV: Coxsackie virus, EV: Entérovirus, E: Echovirus, PV: Poliovirus

1.1. La capsid

Les entérovirus possèdent une capsid icosaédrique composée de 60 protomères tous identiques. Chaque protomère est constitué d'un exemplaire de chaque protéine structurale (VP1, VP2, VP3, VP4). Les protéines VP1, VP2 et VP 3 sont exposées à la surface tandis que VP4 est à l'intérieur de la capsid, assurant la stabilité structurale ainsi que les interactions avec le génome viral (7).

Les protéines exposées à la surface possèdent une organisation commune de 8 feuillets β antiparallèles formant une structure en tonneau. Cette architecture de la capsid est hautement conservée parmi les autres membres de l'ordre des *Picornaviridae* (8). Elles forment également différents reliefs à type de plateau proéminent « mesa », entouré de dépressions « canyons ». Ces

dépansions forment des structures tridimensionnelles impliquées dans les mécanismes d'attachement aux récepteurs cellulaires (7,9). Certains picornavirus ne possèdent pas de « canyons » mais présentent d'autres sites de fixation.

Cette interaction de la capsid avec les récepteurs cellulaires va permettre sa fixation, son internalisation et sa déstabilisation aboutissant ainsi à la libération cytoplasmique du génome viral.

Les entérovirus étant des virus non enveloppés, la capsid protège le génome viral de l'environnement digestif et extérieur. Elle permet également une résistance aux solvants des lipides (alcool à 70°, éther, chloroforme), aux désinfectants et aux acides faibles (7).

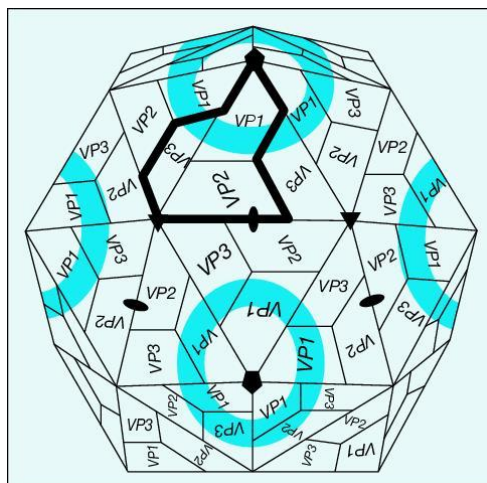


Figure 2: Représentation schématique de la capsid (10)

1.2. Le génome

Le génome des entérovirus est un ARN monocaténaire, non segmenté, de polarité positive et infectieux, c'est-à-dire pouvant être directement traduit. Il a une longueur d'environ 7500 nucléotides et ne contient qu'un seul cadre ouvert de lecture (ORF) entouré de 2 régions non codantes. La région 5', composée d'environ 750 nucléotides, est dépourvue de coiffe et est liée de façon covalente à une protéine virale (VPg). La région 3' fait environ 300 nucléotides et est terminée par une queue poly-adenylée (7,11).

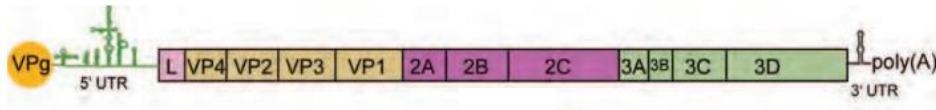


Figure 3: Structure du génome des Entérovirus (7)

1.2.1. Région 5' non codante (5'NC)

Cette région est caractérisée par la présence de 6 structures secondaires (I à VI), formées par les repliements de l'ARN en tige boucle « stem-loop ». La première tige boucle en forme de feuille de trèfle « cloverleaf » est impliquée dans la réplication et la traduction du génome viral en association avec la région 3'NC (12,13). Cette « cloverleaf » est un élément multifonctionnel, dénommée aussi OriL, qui interagit avec diverses protéines virales et appartenant à la cellule hôte (14).

Les domaines II à VI englobe le site d'initiation interne de la traduction (IRES) nécessaire à l'initiation de la traduction en recrutant les ribosomes de la cellule hôte. Elle est indispensable à la traduction du génome viral compte-tenu de l'absence de coiffe en 5' (15–17). Son importance explique qu'elle soit hautement conservée au niveau nucléotidique entre tous les entérovirus. Elle présente également un intérêt majeur pour la détection moléculaire du genre entérovirus par RT-PCR (11,18).

1.2.2. Région 3' non codante (3'NC)

Cette région est plus courte et se termine par une queue poly-adénylée de taille variable (19,20). Elle forme également des repliements complexes en tige boucle. Deux tiges boucles, dénommées X et Y et dont la longueur est conservée, respectivement 8 et 12 paires de bases, forment des interactions en « pseudoknot » ou « kissing » (14). Cet élément, désigné OriR, est un élément *cis*-régulateur intervenant dans la synthèse du brin ARN de polarité négative. Une circularisation du génome viral est nécessaire afin d'obtenir une connexion entre les éléments OriL et OriR par ponts protéiques, indispensable à leur activité (14,21,22).

1.2.3. Cadre ouvert de lecture (ORF)

Il code une polyprotéine d'environ 250 kDa, qui sera clivée en même temps qu'elle est traduite, donnant 11 protéines virales. Il est séparé en 3 régions P1, P2 et P3. P1 code les 4 protéines structurales composant la capsid : VP4, VP2, VP3, VP1 (23). La région P2 code 3 protéines non structurales : 2Apro, 2B, 2C et la région P3 code 4 protéines non structurales : 3A, 3B (VPg), 3Cpro, 3Dpol (7).

- 2Apro et 3Cpro sont des protéases qui viennent cliver la polyprotéine virale au cours de sa traduction en plusieurs sites. 2Apro joue également un rôle important en inhibant la synthèse des protéines de la cellule hôte et en régulant la traduction et la réplication du génome (24).
- 2B, 2C sont des protéines hydrophobes. Par cette capacité, elles intègrent la membrane des organites cellulaires et viennent en altérer leur composition. Ce rôle est important, permettant de produire des structures vésiculaires à partir des membranes intracellulaires nécessaires à la réplication et créent également des viroporines (25). Par un mécanisme concentration-dépendant, elles modifient la perméabilité de la membrane plasmique entraînant sa déstabilisation pour aboutir à la lyse cellulaire. Elles entraînent une diminution de la concentration de Ca^{2+} dans le complexe formé par l'appareil de Golgi (AG) et le réticulum endoplasmique (ER) aboutissant à un blocage du transport protéique. Cette capacité à diminuer la concentration de calcium est aussi impliquée dans les propriétés anti-apoptotiques (26). La protéine 2B du virus de l'hépatite A serait également capable d'inhiber la traduction du gène de l'interféron β (IFN- β) en bloquant le facteur régulateur de l'interféron 3 (IRF-3) (27).
- 3A est également une protéine hydrophobe qui joue un rôle important en inhibant la sécrétion de protéines cellulaires et en interrompant le trafic entre l'ER et l'AG (28,29).
- 3Dpol est une ARN polymérase ARN dépendante, composant indispensable à la réplication de l'ARN viral. Elle peut également uridyler la protéine VPg et utiliser le complexe ainsi formé VPg-pUpU

comme amorce à la réplication de l'ARN (30,31). Elle est également le principal acteur de la variabilité génétique des EVs.

- 3B (aussi appelée VPg) est liée de façon covalente à l'extrémité 5' du génome. Elle est utilisée comme amorce sous sa forme poly-uridylée par l'ARN polymérase (26,32).

L'ORF contient également un élément *cis*-régulateur (CRE ou Oril) dont la structure en tête d'épingle se situe dans la région codante 2C. Il sert de matrice pour l'uridylation de VPg par 3Dpol (14,20,33–35).

2. Cycle infectieux

Le cycle cellulaire des EV est exclusivement cytoplasmique. Plusieurs étapes successives permettent d'aboutir à la production de nouvelles particules virales.

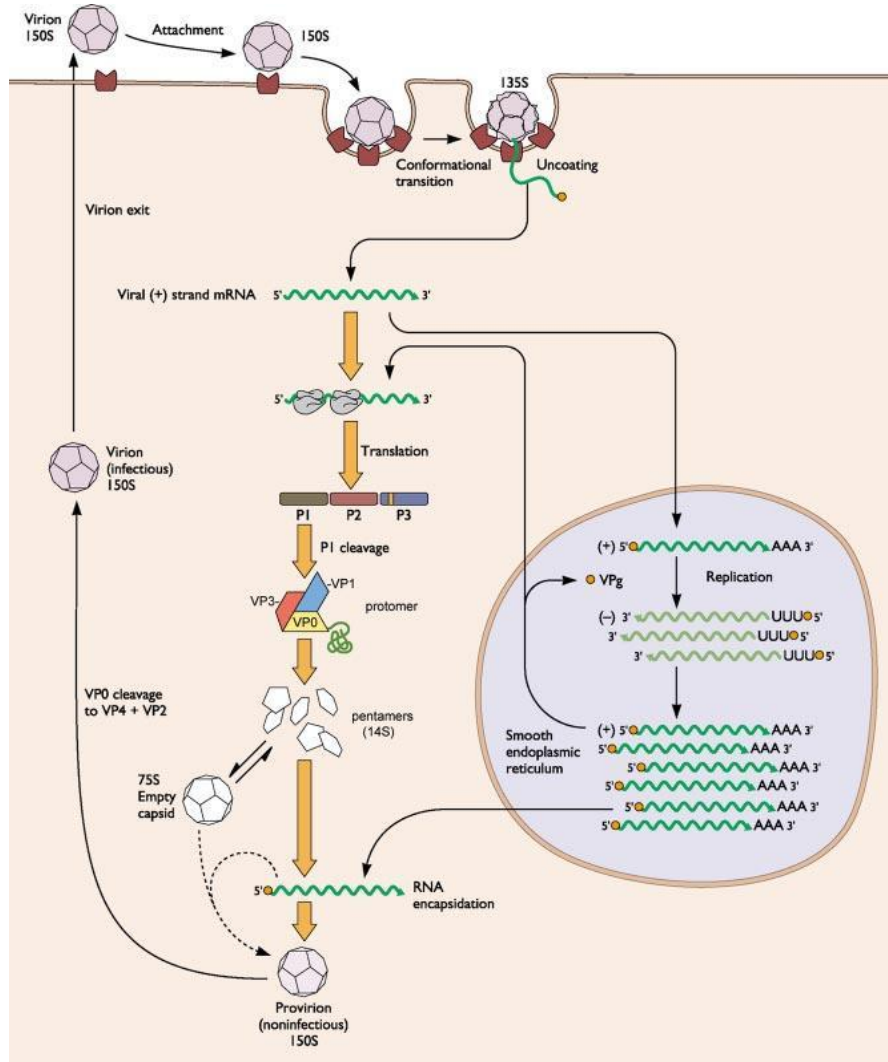


Figure 4: Cycle infectieux des Entérovirus (36)

2.1. Attachement cellulaire

La phase d'attachement se produit entre des structures de la capsid virale (boucles ou cavités) qui interagissent avec un ou des récepteurs spécifiques de la cellule. C'est la nature et la distribution des récepteurs cellulaires qui déterminent quels hôtes, quels tissus et quels types de cellules les EV sont susceptibles d'infecter (37). Un récepteur qui se trouve à la surface cellulaire est capable de fixer le virus mais également de permettre son entrée dans la

cellule et d'initier un cycle complet de réplication. Il existe plusieurs types de récepteurs.

Tableau 2: Récepteurs cellulaires des Entérovirus

Nature	Récepteur	Virus	Co-récepteur connu
Famille immunoglobulines	PVR (CD155)	PV 1-3	
	ICAM-1 (CD54)	CV A11, 13, 18, 20 CV A21	DAF (CD55)
	CAR	CV B1, 3, 5 CV B2, 4	DAF
Facteur du complément	DAF	E3, 6, 7, 12, 13, 20, 21, 24, 29, 33 E11, 25, 30 EV70	α V β 3
Intégrines	α V β 3	E11, 25, 30 CV A9, E7, 9, 32	
	α V β 6	CV A9	α V β 3
	α 2 β 1	E1, 8	
Effecteur voie endolysosomale	SCARB2	CV A7, 14, 16 EV A71	PSGL1
Molécule d'adhésion cellulaire	PSGL1	EV A71	SCARB2

2.1.1. Principaux récepteurs

Ils appartiennent à la superfamille des immunoglobulines qui sont des glycoprotéines transmembranaires qui contiennent 2 à 5 domaines extracellulaires de type immunoglobuline. Le domaine N-terminal libre (domaine D1), le plus éloigné de la cellule contient le site de reconnaissance du virus (38) :

- Récepteur aux poliovirus (PVR ou CD155) : C'est un récepteur spécifique des 3 géotypes de poliovirus. Il est exprimé dans les cellules du système nerveux central (SNC) (39–41).
- Récepteur « Inter Cellular Adhesion Molecule 1 » (ICAM-1 ou CD54) : ICAM-1 est exprimé à la surface de nombreux tissus, notamment l'épithélium nasal et de nombreuses localisations du SNC : petits

vaisseaux des villosités du plexus choroïde, veinules du stroma choroïdal et les veinules post-capillaires dans les méninges (42–44).

- Récepteur « coxsackievirus-adenovirus receptor » (CAR) : C'est un récepteur utilisé par les six sérotypes de coxsackievirus B (CV-B) et tous les adénovirus. CAR est présent dans de nombreux tissus. Il n'est pas exprimé à la partie apicale des cellules épithéliales mais est un composant des jonctions serrées (TJ) au niveau des épithéliums digestif et respiratoire (45,46).

2.1.2. Récepteurs alternatifs

- Récepteur « Scavenger Receptor class B member 2 » (SCARB-2 ou LIMP2 ou CD36L2) : il est réparti de façon ubiquitaire et se situe dans la membrane des lysosomes (47). Il est utilisé par certains EV-A : CV-A7, CV-A14, CV-A16 et EV-A71 (48).
- Récepteur « P-selectin glycoprotein ligand-1 » (PSGL1 ou CD162) : on le retrouve sur les cellules dendritiques des nœuds lymphatiques ainsi que les macrophages de la muqueuse intestinale (49–51). C'est un récepteur spécifique de certaines souches d'EV-A71 (52).
- Récepteurs de la famille des intégrines : La particularité de ces récepteurs intégrines est de reconnaître un motif tripeptidique Arg-Gly-Asp (RGD) sur la capsid virale (53).
- « Low Density Lipoprotein Receptor » (LDLR) : Ils ont été identifiés comme des récepteurs pour le groupe mineur des rhinovirus humains (HRV) (54,55).
- Sulfates d'héparane et acides sialiques : Les sulfates d'héparane sont des polysaccharides de répartition ubiquitaire. Les acides sialiques sont des sucres chargés négativement présents à la surface de la plupart des cellules (56–58).

2.1.3. Co-récepteur

« Decay Accelerating factor » (DAF ou CD 55) est un récepteur pour un grand nombre de génotype d'EV : Echovirus 3, 6, 7, 11-13, 20, 21, 24, 25, 33 ; CV-A21, B1, B3, B5 ; EV-A71 (59). La fixation du virus seulement au DAF ne permet pas son internalisation et sa transformation en particule A, elles nécessitent la fixation à un autre récepteur tel PVR, ICAM-1 ou CAR. DAF agit donc comme un co-récepteur (60,61).

2.2. Entrée dans la cellule et décapsidation

2.2.1. Entrée dans la cellule

Les EV sont internalisés dans la cellule par endocytose secondairement à leur fixation au récepteur. Plusieurs voies d'endocytose ont été décrites : macropinocytose, voie dépendant de la clathrine, voie dépendante des cavéolines, voie indépendante de la clathrine et des cavéolines (7,62). L'utilisation préférentielle d'une voie par rapport à l'autre dépend du virus, du récepteur et du type cellulaire. Ces voies permettent un accès direct au cytoplasme en s'affranchissant des différentes barrières rencontrées au cours de l'infection. Le recours à des mécanismes physiologiques permet de retarder la détection du virus par le système immunitaire et également de préserver l'intégrité de la membrane plasmique par l'utilisation des vésicules d'endocytose.

2.2.1.1. Voie médiée par la clathrine

Cette voie d'entrée peut être utilisée dans toutes les cellules. Elle entraîne la concentration des récepteurs et de leurs ligands dans des puits recouverts de clathrine sur la membrane plasmique. Ils sont formés par l'assemblage de protéines d'enveloppe, la principale étant la clathrine. Les puits de clathrine s'invaginent et se pincent pour former des vésicules d'endocytose transportant de nombreux complexes ligands-récepteurs dans la cellule (62).

Le CV-B3 pénètre dans la cellule par la voie dépendante de la clathrine par fixation à son récepteur CAR (63).

Par l'intermédiaire de cette voie, les virions sont transportés des endosomes précoces vers les endosomes tardifs où le pH décroît

progressivement de 6.5 à 5.5. Ce processus semble nécessaire à la maturation et à la libération de l'ARN viral (7,64).

2.2.1.2. Voie dépendante de la cavéoline

Les cavéoles sont des invaginations de la membrane plasmique, composées de cholestérol, en forme de flasque. Ce sont des équivalents des radeaux lipidiques mais leur forme et leur organisation structurale leur est conférée par la cavéoline. La cavéoline est une protéine dimérique qui fixe le cholestérol et vient former une enveloppe striée à la surface des invaginations (62,65).

Le CV-B3 utilise cette voie par l'intermédiaire de sa fixation à DAF. En effet, celle-ci permet le déplacement du virus aux jonctions serrées où le récepteur CAR intervient. L'intervention de CAR entraîne l'internalisation du virus par endocytose médiée par les cavéoles (66,67). Le PV utilise également cette voie pour pénétrer dans les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales par l'intermédiaire de sa fixation au PVR (41). L'E-1 rentre dans la cellule par ce mécanisme, déclenché par sa fixation à l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ (68).

2.2.1.3. Voie indépendante de la clathrine et de la cavéoline

Les cavéoles représentent juste un type de microdomaine enrichi en cholestérol. Les autres, appelés radeaux lipidiques, mesurent environ 40-50 nm de diamètre et diffusent librement à la surface des cellules (62). Le mécanisme exact de cette voie n'est pas encore complètement connu même si des équipes ont tenté de l'étudier (69). Les E-11, E-25 et E-30 semblent privilégier cette voie d'entrée (70).

2.2.2. Décapsidation

Elle semble se produire lors de l'attachement des virions à leur récepteur à la surface des cellules. En effet, la fixation au récepteur induit un changement de conformation du virus, produisant des particules altérées (particules A) ou particules 135S. Les particules A sédimentent à 135S alors que les virus natifs sédimentent à 160S (36,71,72). Les particules A contiennent l'ARN viral mais ont perdu la protéine de la capsid VP4. De

plus, la partie N-terminale de VP1 qui se situe normalement à l'intérieur de la capsid, se retrouve exposée à la surface la particule A (71). L'extrémité N-terminale de VP1 est hydrophobe entraînant une augmentation de l'affinité de ces particules pour la membrane plasmique en comparaison aux virus natifs (71,73). Pour certains virus, ce n'est pas la fixation au récepteur qui entraîne un changement de conformation mais l'exposition à un pH bas dans les endosomes tardifs.

Le mécanisme de relargage de l'ARN viral n'est pas encore complètement élucidé mais des études utilisant la cristallographie et la microscopie à électron ont permis d'en comprendre une partie. La partie N-terminale de VP1 permet un attachement à la membrane cellulaire par un polypeptide de 40 résidus. Quant à VP4, elle s'attache également par un polypeptide d'environ 69 résidus situé à la partie N-terminale après avoir subi une myristilation (74–76). Les 2 polypeptides se combinent afin de former tunnel d'environ 50Å entre la membrane et le virus, produisant un conduit vers le cytoplasme pour l'ARN (72,77). Ce processus par lequel VP4 et l'extrémité N-terminal de VP1 sont exposées est appelé « breathing ». C'est un phénomène transitoire et réversible (78). La particule subit à nouveau un changement de conformation après avoir délivré l'ARN viral à la cellule, formant ainsi une particule vide 80S ou « particule B » (79).

2.2.3. Phase de réplication

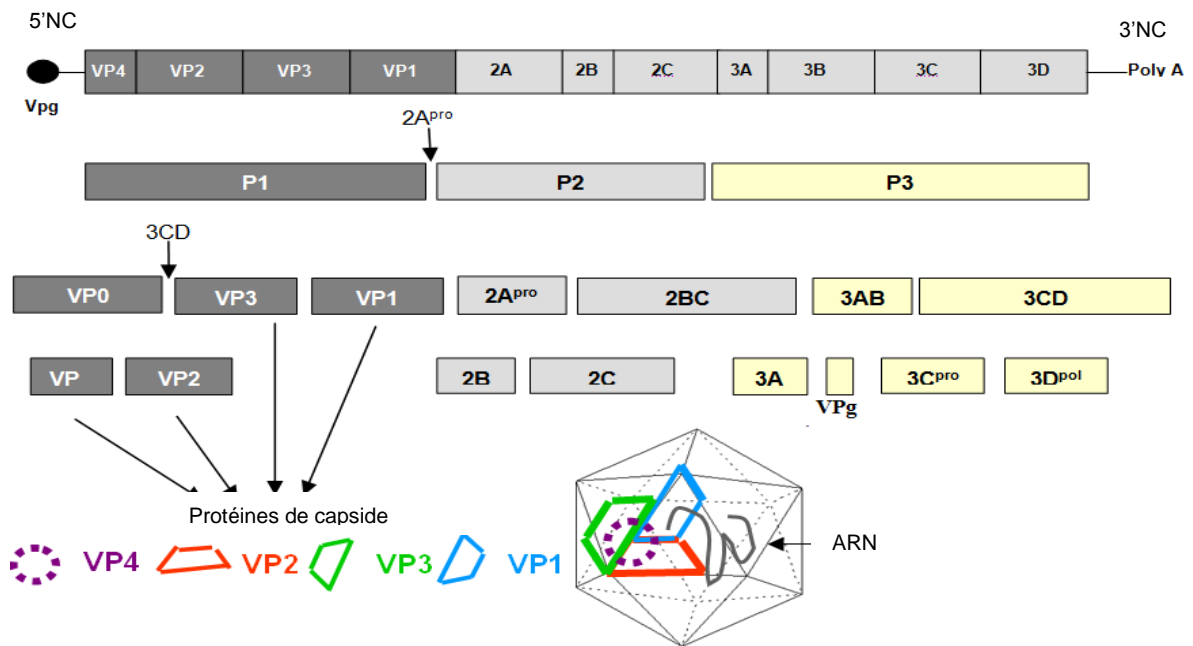


Figure 5 : Traduction et maturation des protéines virales (80)

2.2.3.1. Traduction du génome viral

Une fois le génome libéré dans le cytoplasme, il est directement traduit car il ne peut être copié par les ARN polymérases cellulaires et la capsid ne transporte aucune protéine virale non structurale mise à part VPg. L'ARN viral diffère des ARNm cellulaires par le fait qu'il ne possède pas de coiffe 5' permettant d'initier la traduction. Un mécanisme alternatif est donc utilisé. Celui-ci dépend du recrutement de sous-unités 40S des ribosomes cellulaires au niveau de l'IRES au niveau de la région 5' (7,15).

Une polyprotéine est synthétisée à partir de l'ORF unique. Elle subit des clivages de manière co-translationnelle afin de produire les protéines virales. Le premier clivage a lieu en *-cis* (réaction intramoléculaire) au niveau de la jonction des protéines précurseurs P1 et P2. Il est réalisé par la protéase 2A^{pro}, libérant la protéine précurseur P1. Le deuxième clivage est réalisé par la protéase 3C^{pro} qui sépare les protéines précurseurs P2 et P3, elle-même subissant un clivage auto-catalytique sous sa forme 3CD^{pro}. Les précurseurs sont ensuite eux-mêmes clivés

en *-cis* ou en *-trans* (réaction intermoléculaire) par les 2 protéases pour donner les différentes protéines virales (25).

2.2.3.2. Réplication du génome viral

Le mécanisme de réplication du génome des EV est particulier car il nécessite des interactions ARN-protéines et protéines-protéines. C'est un ARNm pouvant être traduit en protéine mais il sert également de matrice pour la synthèse de l'antigénome de polarité négative. La traduction et la réplication ne pouvant intervenir en même temps, un phénomène de commutation intervient lorsque les protéines virales sont produites en quantité suffisantes (20).

Cette étape met en jeu plusieurs éléments : la structure en feuille de trèfle située à l'extrémité 5', le CRE situé dans l'ORF, la région 3'NC et la queue poly-adénylée.

- La structure « cloverleaf » forme un complexe contenant la PCBP (poly r(C) binding protein) et l'ARN polymérase.
- CRE sert de matrice à l'uridylation de la protéine VPg par 3D.
- La protéine VPg poly-uridylée s'hybride à la queue poly-A située en région 3'NC, servant ainsi d'amorce à la synthèse du brin complémentaire.
- L'ARN bicaténaire formé est ensuite séparé par la protéine virale 2C.
- A partir de l'ARN négatif, VPg-pUpU est recrutée à l'extrémité 3', servant ainsi d'amorce à la réplication des ARN viraux de polarité positive par la polymérase 3D (25).

2.2.4. Maturation et libération des virions

L'étape de maturation débute par la libération de P1 par l'intermédiaire de la protéase 2A, puis la libération de VP0, VP1, VP3 par la protéase 3CD. Ces trois protéines s'associent pour former un protomère puis un pentamère 14S. 14 pentamères s'associent pour former la capside. Le virion immature est ensuite formé par association directe de la capside avec l'ARN viral ou bien par formation d'une capside vide dans laquelle l'ARN viral est injecté (81). Une étape de maturation au cours de laquelle

VP0 est clivée en VP4 et VP2 permet de produire le virion mature. L'encapsidation est un processus spécifique ne ciblant que les ARN viraux positifs.

Les particules virales s'accumulent dans le cytoplasme sous forme de vésicules. Deux mécanismes de libérations existent : un mode lytique dans lequel la lyse des cellules infectées entraîne la libération des virions (82,83), l'autre mode se ferait à partir d'un détournement des mécanismes d'autophagie par les EV permettant l'inclusion des virions dans des vésicules autophagiques qui seraient secondairement expulsées (84).

3. Effets de l'infection sur la cellule hôte

3.1. Inhibition de la synthèse des protéines cellulaires

L'infection des cellules par les EV entraîne l'inhibition de la synthèse des protéines cellulaires par un mécanisme de « shut off ». En effet, la protéase 2A bloque l'initiation de la traduction cellulaire en clivant les facteurs d'initiation eIF4GI et II (85,86). De plus, les EV active l'inhibiteur de traduction 4EBP1 qui réprime par des mécanismes intermédiaires, l'activation du facteur eIF4F indispensable à la traduction des ARN cellulaires (87).

3.2. Inhibition de la synthèse de l'ARN cellulaire

La transcription d'un gène nécessite la présence d'ARN polymérase ADN-dépendantes (ARN polymérases I, II et III) ainsi que leur activation par des facteurs intra nucléaires protéiques.

La modulation de la transcription cellulaire par les EV s'effectue par inhibition des facteurs intra nucléaires. En effet, la protéase 3C vient cliver les facteurs de transcription TFIID et TFIIC (88). Le cycle viral étant entièrement cytoplasmique et que la transcription cellulaire se réalise à l'intérieur du noyau, seul le précurseur 3CD pénètre à l'intérieur du noyau et libère par un mécanisme autocatalytique, la protéase 3C qui inactive par la suite les facteurs de transcription. En outre, 3Cpro interfère avec l'expression de l'hôte en inhibant la traduction et la transcription pour fournir des ressources supplémentaires pour la réplication virale (89).

3.3. Modulation de la maturation et de l'excrétion protéique.

Le système de maturation et de sécrétion protéique est perturbé par les protéines 3A, 2B et le précurseur 2BC. Elles se fixent par l'intermédiaire de domaines hydrophobes, dans les membranes lipidiques des organites, bloquant ainsi le transport entre l'ER et l'AG (90). De plus, la protéine 2B forme une « viroporine » en s'intégrant dans les membranes des organites, modifiant ainsi la perméabilité de la membrane. Cette perméabilisation entraîne la diminution de la concentration de Calcium dans l'ER et l'AG par un efflux de Ca^{2+} . La perturbation de l'homéostasie du Ca^{2+} induit un blocage du transport des protéines de l'ER vers l'AG (26).

3.4. Modulation de la mort cellulaire

Trois types majeurs de mort cellulaire programmée ont été mis en évidence dans les cellules de mammifères en réponse à un stress intra ou extra cellulaire : l'apoptose, la nécrose et l'autophagie. La réplication des EV dépend fortement de l'intégrité de la cellule hôte et leur pénétration dans la cellule constitue un stress à l'origine de l'induction d'un processus de mort cellulaire. De nombreuses études ont montré que les EV sont capables d'initier, d'inhiber ou d'orienter la mort cellulaire (91–94). L'infection de cellule HeLa par le PV-1 induit la mort par apoptose probablement par une réaction de défense causée par une inhibition de l'expression des gènes cellulaires (93). Les EV sont également capable de bloquer l'apoptose avant son achèvement par l'intermédiaire d'inducteurs viraux qui sont 2Apro et 3Cpro (95,96).

4. Epidémiologie

Les EV possèdent une distribution globale à travers le monde. Leur transmission dépend de nombreux facteurs tels que : le système sanitaire et les normes d'hygiène, les conditions de surpopulation, la localisation géographique, la saison ainsi que les caractéristiques propres à l'hôte.

4.1. Transmission

Les humains sont le seul hôte connu des EV. Ils se propagent par transmission féco-orale principalement et par la voie respiratoire. Les virus EV-70 et CV-A24, responsables de la conjonctivite aiguë hémorragique, ont une voie de transmission particulière par contact direct ou indirect avec les sécrétions lacrymales (97). Le virus est acquis par voie orale et se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et du tissu gastro-intestinal. Il est excrété pendant plusieurs semaines dans les sécrétions orales et parfois jusqu'à plusieurs mois dans les selles (98).

Le virus est classiquement introduit dans les familles par les enfants en bas-âge qui se contaminent eux-mêmes par l'intermédiaire de jouets souillés ou bien dans les salles d'attente de médecins (99–102). Le virus se répand de façon rapide et complète, quasiment tous les individus étant infectés en 4 à 5 jours. Les facteurs influençant la rapidité de transmission sont les conditions socio-économiques, le nombre de frères et sœurs, la taille de la famille et l'immunité antérieure. Des épidémies d'infections à EV sont également décrites dans les situations de regroupement de population et de mauvaise hygiène, en institution, dans les équipes sportives, les colonies de vacances (103,104).

Le mode de transmission par voie hydrique ou alimentaire dérive de la voie féco-orale où l'eau et les aliments sont les intermédiaires contaminés. Ce mode de transmission est anecdotique dans les pays développés où l'eau potable et les eaux usées suivent un circuit différent, mais prédomine dans les pays à faible niveau sanitaire (105). Des épidémies sont également décrites dans les zones de baignade malgré la présence de taux recommandés de chlore et en l'absence de bactérie coliforme (106,107).

Des cas d'infections nosocomiales à EV dans les services de maternité et de soins intensifs de néonatalogie sont également décrits (108–111).

4.2. Age et sexe

De l'âge semblent dépendre la susceptibilité, les manifestations cliniques, la sévérité et le pronostic de l'infection. Les EV sont la cause principale de méningite aseptique dans la population adulte et pédiatrique dans les pays développés. Les enfants sont le premier réservoir et sont les plus importants transmetteurs. De nombreuses séries tendent à montrer que les enfants en bas âge représentent environ la moitié des cas diagnostiqués d'infection à EV (112–114). Cependant, les enfants plus âgés, les adolescents ainsi que les adultes semblent présenter des symptômes plus sévères lorsqu'ils sont infectés par les EV (98).

Les hommes sont atteints de façon prédominante par rapport aux femmes. Cette tendance est documentée dans les études de surveillance et les descriptions d'épidémies d'infections à EV. Le ratio homme/femme varie de 1.5 à 2.5:1 pour l'ensemble des infections (114–117). Les hommes ont également tendance à présenter les symptomatologies les plus sévères (atteinte du système nerveux central SNC, cardite) (118).

4.3. Circulation épidémique et endémique

La circulation des EV semble dépendre du climat et de la région géographique. En effet, on observe une transmission sur un mode épidémique dans les zones tempérées, pendant l'été et l'automne comme en Europe et aux USA, tandis que dans les zones tropicales, la transmission suit un mode endémique et on observe des infections à EV durant toute l'année (6,114,119–127).

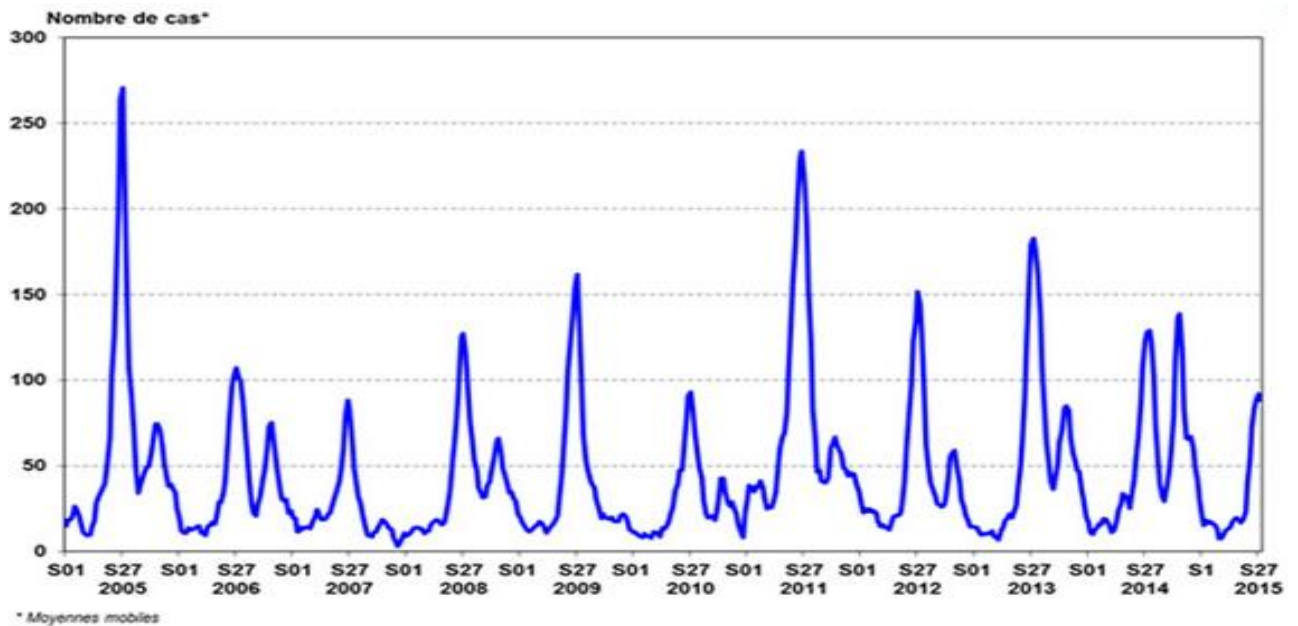


Figure 6: Distribution des cas positifs à entérovirus par semaine, réseau de surveillance des entérovirus, France, Janvier 2005-Juillet 2015 (Source : INVS <http://invs.santepubliquefrance.fr/>)

Le sérotype prédominant varie d'année en année et il n'est pas rare de voir plusieurs sérotypes circuler en même temps. Plusieurs études épidémiologiques mettent en évidence la fréquence importante des sérotypes d'HEV-B, en particulier E-30, qui est le plus souvent isolé (114,128–130).

Au cours des dernières années, un autre sérotype d'EV-B, E-13, est apparu comme étant un sérotype récurrent responsable d'épidémie mondiale. Avant 2000, seuls quelques cas sporadiques étaient décrits, E-13 n'étant jamais associé à des épidémies. En 2001 aux USA, Mullins & al retrouvent l'E-13 dans 24% des échantillons de toutes les infections à EV déclarées, alors qu'en 2000, il ne représentait que 1.6% (131). Au Japon, 65 souches d'E-13 ont été isolées en 2001 et 2002, alors qu'auparavant, les données de surveillance nationale montrent qu'il n'a été détecté qu'une seule fois (132). Le même profil est observé aux USA. En effet, entre 1970-2000, E-13 a été isolé dans 74 cas alors qu'en 2001 il représentait 24% des isolats soit 376 cas. La situation est également décrite en Europe notamment en Espagne et en France (133,134).

EV-A71, un sérotype d'EV-A, est également devenu un problème de santé publique important durant les 20 dernières années mais les épidémies à grande échelle semblent confinées à la région Asie-Pacifique. Dans les autres parties

du globe, EV-A71 est l'agent principal du Syndrome Pied-Main-Bouche (HFMD) qui est considéré comme une maladie bénigne. Mais en Asie, il est responsable de complications graves d'affections du SNC et aboutit à des infections fatales. La première épidémie est rapportée en 1997 en Malaisie suivie par d'autres épidémies importantes à Singapour, en Australie et en Chine (135–137).

5. Présentation clinique

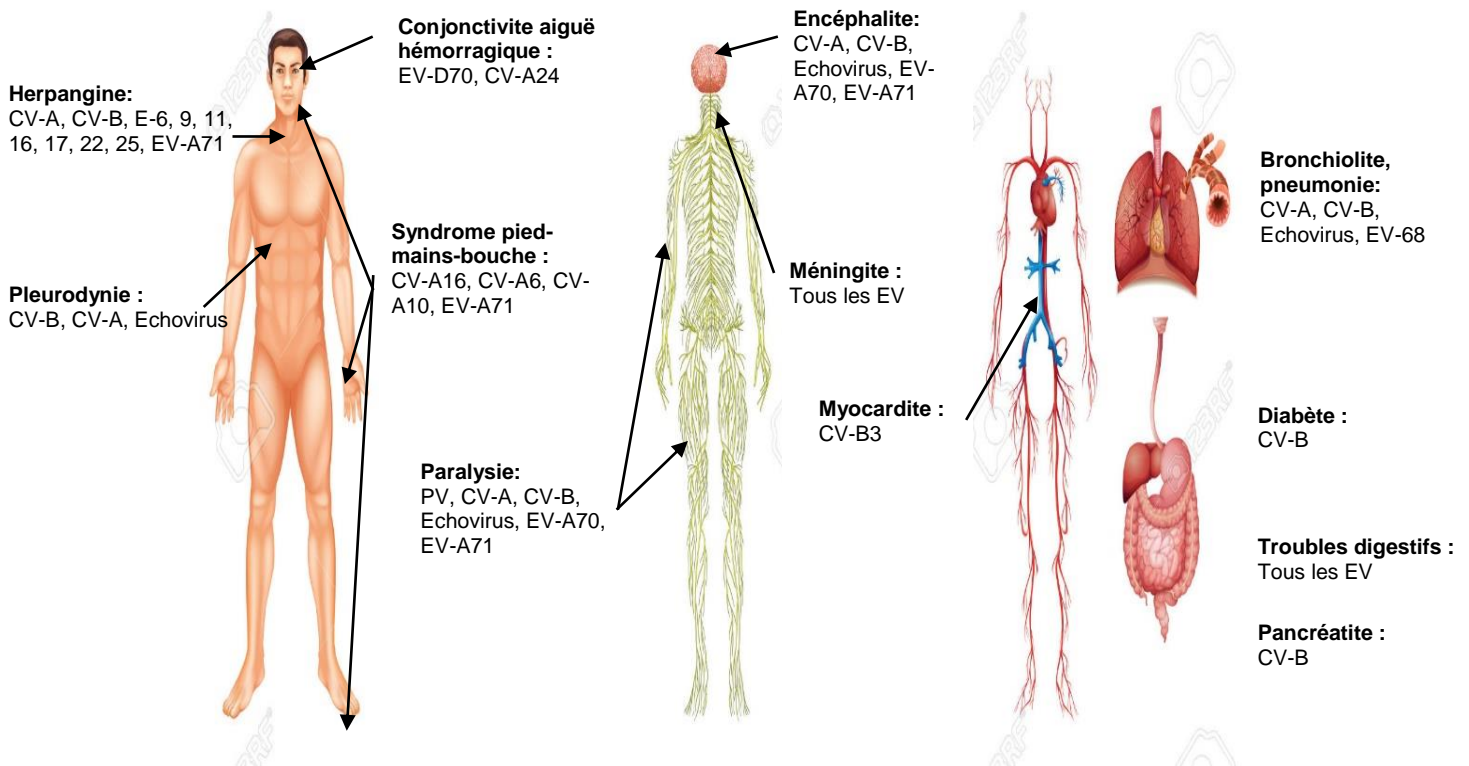


Figure 7: Différentes atteintes des Entérovirus.

Les EV sont responsables de nombreux syndromes cliniques de sévérité variables allant de l'infection asymptomatique à la paralysie aiguë flasque, l'encéphalite et la myocardite. Un type d'EV spécifique peut causer un syndrome particulier ou avoir plusieurs présentations cliniques. De plus, un syndrome clinique peut être engendré par plusieurs types d'EV.

5.1. Infections asymptomatiques

La grande majorité des infections à EV sont asymptomatiques ou provoquent des symptômes mineurs tels que l'asthénie, un fébricule transitoire ou une atteinte mineure des voies respiratoires supérieures (118). Malgré l'absence de maladie visible, les personnes présentant une infection asymptomatique peuvent excréter les virus pendant de longue période et participer ainsi à la transmission.

5.2. Atteintes cutanéomuqueuses

L'herpangine est une affection de la gorge caractérisée par la présence de vésicules sur le palais et les amygdales, associée à de la fièvre. Elle est très

contagieuse, touche surtout les enfants de 1 à 7 ans et disparaît en quelques jours. Elle est causée par de nombreux EV comprenant des sérotypes de CV-A et CV-B, quelques echovirus (E-6, 9, 11, 16, 17, 22, 25) et l'EV-A71 (118).

Le Syndrome pied-mains-bouche (HFMD) est une affection fréquente des jeunes enfants. Elle se caractérise par un érythème de la muqueuse buccale puis l'apparition d'un exanthème sur la paume des mains, la plante des pieds et de la cavité buccale. CV-A16 et EV-A71 sont les causes les plus fréquentes bien que d'autres CV-A sont fréquemment associés au HFMD, surtout CV-A6 et CV-A10. L'affection est la plupart du temps limitée mais elle peut être accompagnée de symptômes plus sévères : encéphalite, détresse cardio-respiratoire lorsqu'elle est liée à l'EV-A71. A partir de 2010, de grandes épidémies d'HFMD liées au CV-A6 ont été décrites en Asie, en Europe et en Amérique du Nord (138–141).

La conjonctivite aiguë hémorragique se caractérise par une période d'incubation courte de 24 à 48h précédant l'apparition rapide de symptômes mono- ou bi-oculaire tels que : inflammation de la conjonctive, hémorragie sous-conjonctivale, larmoiement excessif, douleurs oculaires. Elle peut être associée à d'autres symptômes tels des dysfonctionnements neurologiques ou des perturbations gastro-intestinales ou respiratoires. La maladie est auto-résolutive sans séquelles en 1 à 2 semaines. Elle est presque exclusivement associée aux génotypes d'EV-D70 et CV-A24 (142).

5.3. Affections respiratoires

Beaucoup de sérotypes d'EV sont responsables d'affections des voies aériennes supérieures (rhume, laryngite, pharyngite), rarement des voies aériennes inférieures (bronchiolite, pneumonie). Elles représentent la seconde atteinte la plus fréquemment associée aux EV après les méningites (118,143).

5.4. Atteintes musculaires

5.4.1. Atteintes cardiaques

Insuffisance cardiaque aiguë : les EV et plus particulièrement les CV-B, peuvent entraîner des myocardites. CV-B3 est la cause la plus fréquente de

myocardite virale bien que des CV-A et des Echovirus ont été identifiés comme responsable d'affections cardiaques (144). La majorité des cas de myocardite à CV-B affectent les jeunes adultes mais également les nouveau-nés.

Insuffisance cardiaque chronique : l'évolution chronique de la myocardite virale peut aboutir à la cardiomyopathie dilatée (CMD). Les EV n'ont pas été directement isolés chez les patients présentant une CMD mais la présence d'ARN viral et la surexpression du récepteur CAR ont été détectés dans le tissu myocardique (145).

5.4.2. Pleurodynie

La pleurodynie ou maladie de Bornholm se définit par une atteinte des muscles intercostaux et/ou abdominaux. Les symptômes sont des douleurs abdominale ou thoracique accompagnées d'un syndrome pseudo-grippal. Le syndrome a été décrit pour la première fois après une épidémie sur l'île de Bornholm au Danemark. Les épidémies de pleurodynie sont majoritairement liées au CV-B, parfois aux CV-A et aux Echovirus (146).

5.4.3. Atteintes du système digestif

Les infections à EV entraînent fréquemment des troubles gastro-intestinaux. Cependant, les EV établissent un site primaire d'infection au niveau des tissus lymphoïdes intestinaux avant de pénétrer dans l'organisme. Les symptômes intestinaux sont donc paradoxalement rares en comparaison au nombre d'infections à EV.

Plusieurs études rapportent des cas de pancréatite aiguë liés aux CV-B (147,148). Des pancréatites induites par les CV-B sur des modèles de souris ont démontrés des lésions similaires à celles retrouvées chez l'homme (149).

5.5. Atteintes du système nerveux central

5.5.1. Méningite aseptique

La méningite aseptique est la maladie la plus fréquente causée par les EV. Ils en sont les principaux agents responsables (90% des méningites virales). C'est une inflammation des méninges qui se traduit par une triade symptomatologique, fièvre, raideur de nuque et céphalées, qui sont parfois

associés à des symptômes digestifs, des photo-phonophobies et des myalgies.

5.5.2. Encéphalite

L'encéphalite est une inflammation du parenchyme cérébral. Elle se traduit par des céphalées, de la fièvre, une ataxie cérébelleuse, des troubles cognitifs, des troubles du comportement pouvant aller jusqu'au coma. L'étiologie est retrouvée dans moins de 50% des cas en partie dû à un manque d'approches diagnostiques standardisées, de l'hétérogénéité des cas et de la difficulté à évaluer certains troubles du comportement chez l'enfant en bas âge (150). Les EV représentent la deuxième cause d'encéphalite virale après les Herpèsvirus.

5.5.3. Poliomyélite

Seulement 1 à 2% des patients infectés par le Poliovirus développent une atteinte nerveuse dont la moitié d'atteintes profondes. Elle se traduit par une infection des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière et des neurones du cortex moteur, du thalamus, du cervelet et du gyrus précentral. La paralysie apparaît après 2 à 5 jours de fièvre et de céphalées. Elle est généralement asymétrique, flasque et limitée aux extrémités et au tronc. Une atteinte des muscles respiratoires peut entraîner le décès sans assistance respiratoire. Depuis 1988 et le lancement du programme mondial d'éradication de la poliomyélite par la vaccination, le nombre de cas a fortement diminué d'environ 99%.

5.6. Diabète

Des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux sont impliqués dans l'apparition du diabète de type 1. De nombreuses études épidémiologiques et sérologiques ont démontré la relation entre l'infection à EV et l'apparition de diabète de type 1 chez des patients à risque génétique ou le développement d'une auto-immunité pré-diabétique (151–154).

Kim & al (152) ont montré que l'infection d'îlots pancréatiques humains par le CV-B5 entraînait une perturbation de l'expression de micro ARN. Ces micro

ARN régulent de nombreuses fonctions au sein des cellules des îlots β comme la détection du taux de glucose, la sécrétion d'insuline et l'apoptose. Ils ont donc émis l'hypothèse qu'en altérant l'expression des micro ARN, les EV pourraient déclencher le développement d'un diabète. **Hodik & al** dans leur étude arrivent aux mêmes conclusions (155).

Dans leur méta-analyse de 2011, **Yeung & al** (154) ont analysé 33 études de prévalence comprenant 1931 cas et 2517 contrôles. Ils ont trouvé une association significative entre l'infection à EV et le diabète de type 1. En effet, celle-ci était forte avec la présence d'EV détecté par méthode moléculaire, 10 fois supérieure chez les enfants au moment du diagnostic de diabète de type 1 par rapport aux cas contrôles (OR 9.8, IC 5.5-17.4). L'Odds ratio était également supérieur aux cas contrôles (OR 3.7, IC 2.1-6.8) chez les enfants au stade de pré-diabète.

Mais il reste beaucoup de zones d'ombre notamment la fréquence, les mécanismes et les voies d'auto-immunité viro-induite et de destruction des cellules β dans le diabète de type 1 qui restent à déterminer. De plus, il semblerait que chez certaines personnes, l'infection à EV aurait un rôle protecteur à l'apparition du diabète (156).

6. Diagnostic

Le diagnostic d'une infection à EV est utile afin d'exclure une méningite bactérienne ou une encéphalite herpétique. Malheureusement, les infections à EV peuvent entraîner plusieurs syndromes cliniques et il peut donc être difficile de leur attribuer un ensemble de symptômes sur le simple examen clinique.

Concernant les méningites, la recherche d'arguments biologiques afin de différencier les étiologies bactériennes et virales était la norme. Avant le développement de méthodes de diagnostic moléculaire, les paramètres biologiques du LCR orientant vers une origine bactérienne étaient : une glycorachie inférieure à 1.9 mmol / L, une protéinorachie supérieure à 2.2 g / L, un nombre de leucocytes supérieur à 2000 / mm³ ou de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1180 / mm³ (157). Les méningites virales étaient par conséquent des méningites lymphocytaires. Cependant, la multiplication des données internationales a abouti

à la remise en cause de la valeur des données cytologiques qualitatives et quantitatives du LCR. Ainsi, 10 à 15% des LCR des méningites à EV ne présente pas d'augmentation des leucocytes. Lorsqu'elle existe, la pléiocytose n'excède rarement 1800 éléments/mm³. De plus, la formule cytologique du LCR montre parfois une prédominance de polynucléaires neutrophiles, orientant à tort vers une étiologie bactérienne. La protéinorachie peut être parfois élevée ainsi que la protéine C réactive (158–160).

Différencier une méningite virale d'une méningite bactérienne peut, dans certaines situations, être difficile compte-tenu de certains paramètres cliniques ou biologiques. Cette réflexion conduit certains cliniciens à instaurer des traitements antibiotiques par précaution afin de traiter des méningites qui se révèlent être virales. Cette démarche entraîne des coûts importants en termes d'hospitalisation et d'utilisation des antibiotiques mais également des répercussions sur l'écologie bactérienne. **Hoehn & al** ont proposé un modèle statistique d'aide à la décision clinique basée sur les chiffres d'éléments biologiques du sang et du LCR (161). Ce modèle est également validé dans les cas de méningites chez l'enfant de moins de 3,5 ans (162,163). Dans ce modèle, lorsque la valeur de probabilité de méningite aiguë bactérienne (P_{ABM}) obtenue est inférieure à 0,1, la valeur prédictive négative est supérieure à 99%. Les paramètres nécessaires au calcul du score sont : la protéinorachie (g / L), le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le LCR (n / mm^3), la glycémie, le nombre de leucocytes sanguins ($n \times 10^3 / \text{mm}^3$).

D'autres outils statistiques sont proposés afin d'aider les cliniciens et validés par la Société d'Infectiologie de Langue Française notamment le *Bacterial Meningitis Score* (BMS) chez l'enfant (164) et le Meningitest® également chez l'enfant (165).

7. Méthodes diagnostiques

En raison de manifestations protéiformes des infections à EV, il est important d'obtenir une confirmation rapide du diagnostic afin de réduire le temps d'hospitalisation, l'utilisation d'antibiotique et de tests diagnostiques souvent réalisés pour exclure ou traiter d'autres causes. Le développement de thérapie antivirale nécessite également un diagnostic rapide et précis. Plusieurs techniques

sont utilisées pour le diagnostic des infections du SNC à EV : la culture et l'isolement viral, la sérologie et la détection moléculaire.

7.1. Isolement par culture cellulaire

Les EV peuvent être obtenus en culture à partir de tissu solide, du sang, du LCR, des urines, des selles et de prélèvements respiratoires bien que la signification diagnostique de la détection des EV à un site normalement stérile virologiquement est nettement supérieure à la détection du virus dans les selles ou les sécrétions nasopharyngées. Les échantillons possédant la sensibilité la plus élevée sont les échantillons de selles et les prélèvements rectaux. L'excrétion virale est souvent intermittente et plusieurs échantillons doivent être collectés à 24-48h d'intervalle. La période avec le plus fort taux d'isolement viral se situe entre 5 jours avant et 5 jours après l'apparition des symptômes. La culture virale du LCR donne généralement un rendement faible et a été largement remplacée par la Polymerase Chain Reaction (PCR) (166).

Dans les cas mortels, l'autopsie à partir d'échantillons issus du cerveau, de la moelle épinière, du cœur et de la rate, ou d'autres tissus lymphoïdes, sont utiles, surtout lorsqu'il existe une histoire récente de vaccination anti-polio orale où les enquêtes sur l'origine de la souche peuvent être nécessaires (167).

Les EV ne peuvent être facilement différenciés par leur croissance en culture cellulaire, tous produisant un effet cytopathique similaire. Une fois qu'un agent cytopathique a été isolé en culture cellulaire, des tests sérologiques ou un séquençage ADN doit être réalisé afin d'identifier le sérotype. En raison du nombre de souches potentielles, les tests de neutralisation à l'aide d'anticorps spécifiques sont peu satisfaisants. Il est donc habituel d'utiliser soit une procédure en une étape, consistant à utiliser des pools d'anticorps choisis, ou une procédure en deux étapes, en déterminant d'abord à quel groupe appartient l'isolat puis d'utiliser un second test pour déterminer le sérotype.

De nombreuses raisons ont amené à diminuer voire abandonner l'utilisation de cette technique notamment l'importante main d'œuvre nécessaire à sa réalisation, la nécessité d'avoir des techniciens qualifiés et expérimentés ainsi que le délai d'obtention de culture positive (2 à 9 jours) (166,168,169).

7.2. Sérologie

La sérologie consiste à rechercher des anticorps spécifiques dirigés contre les EV. Elle est limitée par la multiplicité des sérotypes et par l'absence d'antigène de groupe pour les EV augmentant ainsi le risque de réaction croisée.

La méthode utilisée est le test de neutralisation. Il est basé sur l'inhibition du pouvoir infectieux du virus avec un antisérum. Il existe d'autres techniques comme la fixation du complément et le test d'agglutination qui ne sont plus recommandés. Elle nécessite d'avoir deux sérums, un prélevé au début de l'infection et l'autre à distance, à 3 ou 4 semaines. Les sérums sont testés simultanément à la recherche d'une séroconversion ou bien d'une variation significative du titre d'anticorps entre les deux. Les limites à cette méthode sont que les anticorps peuvent être déjà présents au moment du prélèvement précoce, perturbant ainsi l'interprétation des résultats.

La séroconversion repose sur la détection des IgM par technique ELISA. Elle est surtout utilisée dans les études épidémiologiques (170,171) mais les réactions croisées entre sérotypes rendent l'interprétation des résultats complexe (142).

7.3. PCR

Par les avantages qu'elles représentent en termes de rapidité et de simplicité, les techniques moléculaires ont largement supplanté les méthodes traditionnelles de détection et de caractérisation des EV (172). Elles sont devenues le gold standard pour la détection des EV dans le LCR.

La technique de Reverse Transcription (RT) PCR est une méthode d'amplification ciblant des amorces localisées dans le domaine V de la région 5'NC, qui est hautement conservée parmi les EV permettant ainsi la détection de tous les sérotypes d'EV (173). Par comparaison aux techniques classiques de culture cellulaire, la RT-PCR est très sensible, permettant la détection d'EV même dans des échantillons contenant peu copies comme le LCR, et très spécifique (174). Le diagnostic étiologique peut être obtenu en moins de 48h, quel que soit le type de prélèvement. Il existe plusieurs variantes de la technique

selon le type de sondes utilisées et du mode de de révélation du produit d'amplification.

Le développement de RT-PCR en temps réel avec hybridation spécifique des produits d'amplification a permis de réduire le temps nécessaire au diagnostic en délivrant un résultat qualitatif ou quantitatif à partir d'une gamme standardisée de plasmide ou d'ARN transcrits (175–177).

8. Problème de santé publique

Les EV sont responsables d'une large variété de maladies chez les enfants et les adultes. Ils sont notamment la cause de 90% des cas de méningites virales. Survenant principalement en été et à l'automne, elles entraînent un nombre important d'hospitalisation aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Les méningites à EV peuvent être difficiles à différencier des méningites bactériennes partiellement traitées car la pléïocytose retrouvée dans le LCR peut avoir une prédominance de polynucléaires neutrophiles. Beaucoup de patients présentant une méningite à EV sont hospitalisés et reçoivent des antibiotiques jusqu'à l'obtention des résultats des prélèvements voir de la négativité de la culture bactérienne après 48h d'incubation ou bien une amélioration des symptômes. Ceci entraînant un coût élevé par le nombre important de journées d'hospitalisation, par la prescription d'antibiotiques et par la réalisation d'examen complémentaires. En France, le coût d'une hospitalisation pour méningite virale peut aller de 1910.71 € à 10466.62 € (178).

De nombreuses études ont été publiées durant les 20 dernières années montrant l'impact clinique et économique de l'utilisation des méthodes récentes de diagnostic des méningites à EV notamment la RT-PCR. **Ramers & al** (179) ont montré que chez les patients donc les résultats de la RT-PCR étaient disponibles avant leur sortie, ceux ayant un résultat positif étaient soumis à moins d'examen complémentaires à but diagnostic, recevaient des antibiotiques pendant une durée plus courte, et avaient une durée d'hospitalisation (LOS : Length Of Stay) plus courte que ceux dont la RT-PCR était négative.

Dans leur étude, **Nigrovic & Chiang** (180) ont montré que l'utilisation de la RT-PCR pour tester les échantillons de LCR et l'obtention des résultats dans les 24h

suivant l'admission du patient permettait de faire d'importantes économies. Ils ont ainsi développé un modèle qui prédisait une économie directe de 10% pour une prévalence de la maladie de 36.3% et 20% d'économie avec une prévalence de 66.7%. Le seuil de rentabilité de la RT-PCR était évalué avec une prévalence de 6%. La prévalence des méningites à EV peut atteindre 50% lors de période épidémique.

Robinson & al (181) ont comparé l'administration d'antibiotique, la durée de d'hospitalisation et les frais d'hospitalisation entre deux groupes de patients présentant une méningite à EV. Dans l'un des groupes, les résultats de la RT-PCR étaient obtenus dans les 24h suivant le prélèvement d'échantillon et dans l'autre, les résultats étaient obtenus au-delà des 24h. Les patients dont les résultats étaient obtenus dans les 24h, recevaient moins d'antibiotiques (20h de moins ; $p=0.06$) et avaient moins de frais d'hospitalisation (2798 \$ de moins ; $p=0.001$) par rapport aux patients dont les résultats étaient obtenus plus tard. Cependant, parmi les patients dont les résultats étaient obtenus dans les 24h, ceux qui ont été hospitalisés n'ont pas reçu moins d'antibiotiques ou n'ont pas eu une durée d'hospitalisation plus courte mais par contre une réduction des frais d'hospitalisation de 2331 \$. Les raisons pour lesquelles ces patients n'ont pas bénéficié des résultats rapides de la RT-PCR n'étaient pas claires pour les auteurs mais elles peuvent résulter d'une plus grande préoccupation prêtée aux patients hospitalisés par les médecins et d'un manque de réponse rapide de leur part aux résultats positif de la RT-PCR.

Dans leur étude, **Stellrecht & al** (182) ont examiné la corrélation entre le délai d'exécution de la RT-PCR et la durée d'hospitalisation chez 1056 enfants admis à l'hôpital entre 1998 et 2001. Un délai d'exécution court était significativement corrélé avec une diminution de la durée d'hospitalisation. Aucune étude d'impact sur le coût n'a été réalisée mais il semble qu'une durée plus courte d'hospitalisation entraîne une diminution des frais.

Dans leur rapport de 2008, **Holmquist & al** (183) ont comparé le nombre d'hospitalisations liées aux méningites comme cause principale ainsi que le coût moyen et le coût total par rapport à toutes les hospitalisations aux Etats-Unis (USA). A elles seules, les méningites aseptiques ont entraîné 33000

hospitalisations pour un coût moyen de 6000 \$ et un coût total de 197.6 millions de \$.

En 2013, **Archimbaud & al** (184) ont évalué la prise en charge clinique des patients hospitalisés pour une méningite à EV entre deux périodes (2005 et 2008-2009) en France, avec un focus sur le diagnostic viral (délai de réalisation de la PCR, LOS, moment de sortie du patient, réalisation de scanner cérébral). Il n'y avait pas de différence entre le délai de réalisation de la PCR et le moment de sortie du patient. La diminution de la durée de prescription des antibiotiques n'était pas significative mais une tendance à la baisse était observée avec une durée de 1 jour contre 3 jours ($p=0.04$) pour les adultes entre la période 2008-2009 et la période 2005 et 1 jour contre 2 jours ($p=0.03$) pour les enfants âgés de moins de 2 ans. La diminution du LOS observée entre les deux périodes était significative avec une baisse de 2 jours pour les adultes ($p=0.02$), 0.7 jour pour les enfants entre 2 et 16 ans ($p=0.004$) et 1.1 jour pour les enfants ayant moins de 2 ans ($p=0.08$). Après analyse des résultats, les facteurs corrélés à l'augmentation de la durée de séjour étaient l'augmentation du délai de réalisation de la PCR, la prescription d'antibiotiques ou d'Aciclovir ainsi que le délai d'obtention des résultats de la PCR avant la sortie.

9. Prise en charge thérapeutique

Les EV sont responsables d'un nombre important de pathologies mais les moyens pour lutter contre sont limités. Les vaccins sont seulement disponibles contre le Poliovirus (PV) : un vaccin contenant le virus inactivé et un vaccin oral contenant le virus sous forme atténuée. Actuellement, des avancées significatives ont été faites sur le développement d'un vaccin contre EV-A71, et 3 vaccins contenant le virus inactivé ont franchis la phase 3 des essais cliniques. Bien que le développement de vaccins dirigés contre des pathogènes spécifiques comme PV et EV-A71 reste possible, le développement de vaccin contre tous les membres de la famille des EV est impossible compte-tenu du nombre important de sérotypes (environ 250 EV).

Il existe de nombreuses cibles virales potentielles pour le développement de thérapie virale spécifique dirigée contre les EV. Ces cibles comprennent la capsid virale, les protéases 2A et 3C, les protéines de réplication 3A et 2C et l'ARN

polymérase 3D. Il existe également des interférons alpha ainsi que des composés ayant une activité anti-EV qui inhibent les protéines cellulaires impliquées dans la réplication virale.

9.1. Agents fixant la capside

Plusieurs composés sont en cours d'évaluation clinique : Pléconaril (Viropharma, Exton, USA, licence attribuée à Schering-Plough en 2003), Vapendavir (Biota Pharmaceuticals, Alpharetta, USA) et le pocapavir (V-073, ViroDefense Inc., Rockville, USA). Ces trois composés se fixent au niveau du canyon sur la capside qui est le site d'attachement au récepteur. Ils inhibent ainsi les premières étapes de la réplication virale. Le Pléconaril est actif contre la plupart des EV et certains essais cliniques (185,186) ont montré une activité bénéfique mais l'agence de régulation du médicament américaine (Food & Drug Agency) a rejeté son autorisation d'utilisation. Le Vapendavir est en cours d'essai dans le traitement des infections à Rhinovirus chez les patients asthmatiques (187). Le Pocapavir est également en cours d'essai pour l'éradication du PV (188).

Le problème posé par ces composés est le développement de résistance rapide par les EV expliquant ainsi le manque de performance lors des essais cliniques (189). De plus, ils ne sont pas actifs contre tous les EV.

9.2. Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de protéases ont montré leur efficacité dans le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et de l'hépatite C. deux inhibiteurs de protéases dirigés contre les EV ont été développés : le Rupintrivir (AG7088) et AG7404. Ils ont été développés dans le but de mimer le substrat des protéases. Malheureusement, à ce jour, leur développement clinique a été arrêté (190).

9.3. Inhibiteurs de la polymérase

L'inhibition de l'ARN polymérase virale est une stratégie thérapeutique intéressante puisqu'elle est vitale à la réplication du virus. Il en existe plusieurs

classes : les analogues nucléosidiques (Ribavirine) et les inhibiteurs non nucléosidiques (Amiloride, GPC-N114) mais aucun n'a été testés cliniquement.

9.4. Autres thérapeutiques

Il existe des composés dirigés contre la protéine de réplication 2C (guanidine hydrochloride, fluoxetine, HBB). Aucun n'a été testé *in vivo* chez l'humain et leurs mécanismes d'action restent flous.

Des inhibiteurs de la voie enzymatique de la phosphatidylinositol-4-kinase III β ont été développés. Certains ont permis de diminuer les symptômes liés aux infections à EV mais leur résultat global n'était pas concluant. D'autres ont montré une tendance à la toxicité sur des cellules humaines ou bien ont entraîné une mortalité élevée chez la souris (191,192).

L'Oxysterol-binding protein (OSBP) est une protéine qui semble nécessaire à la réplication virale (193,194). Plusieurs agents qui inhibent cette protéine ont été développés : itraconazole, OSW-1, AN-12-H5.

L'assemblage des particules virales est une étape essentielle dans la prolifération des virus. Des inhibiteurs de cette étape ont également été développés : geldanamycin, buthionine sulfoximine, mais aucune étude n'a été réalisée afin de tester leur activité anti-virale *in vivo*.

Au final, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif validé pour les infections à entérovirus et la relative bénignité des formes cliniques ainsi que la brève durée des manifestations cliniques n'insiste probablement pas l'industrie pharmaceutique à chercher et développer de nouveaux traitements pour cette famille virale pourtant très répandue. En revanche les méthodes diagnostiques et tout particulièrement la RT-PCR est rapide et très performant pour un faible cout.

Faute de traitements préventif ou curatif validés, mieux diagnostiquer et prendre en charge les patients atteint d'infection à entérovirus et particulièrement les méningites devrait donc permettre de limiter l'impact de ces virus en termes de santé publique, et bénéficier aux patients en diminuant

l'exposition à des procédures diagnostiques et thérapeutiques – et leurs potentiels effet secondaires- inutiles et coûteuses.

Cette thèse s'inscrit dans cette démarche d'amélioration de la prise en charge des patients atteints de méningite à EV par la description clinique et biologique des méningites à EV indépendamment de l'âge, l'identification des mesures diagnostiques et thérapeutiques utilisées et les éléments associés à la durée d'hospitalisation qui représente la majorité du coût de prise en charge de ces patients.

Objectifs

Objectif principal :

Décrire les aspects cliniques, biologiques et les prises en charges des méningites à EV survenue au CHU de bordeaux de juin 2010 à octobre 2013.

Objectif secondaire :

Déterminer les facteurs associés à la durée de séjour hospitalier.

Matériel et méthodes

1. Matériel & méthodes

1.1. Modèle et population de l'étude

Etude rétrospective, monocentrique, exhaustive conduite au CHU de Bordeaux- Hôpital Pellegrin pendant la période entre le 01/06/2010 et le 31/10/2013 des patients ayant une méningite à EV prouvée.

Sélection : tous les patients admis aux urgences et pour lesquels une ponction lombaire a été réalisée pour suspicion de méningite ont bénéficié d'une PCR entérovirus systématique. Les PCR EV étaient réalisées indépendamment de la demande des cliniciens et de la présentation clinique ou biologique des patients. Il n'y avait pas de critères d'exclusion sur l'âge.

Inclusion : tous les patients avec une RT-PCR positive à EV dans le LCR et pour lesquels les informations sur les données patients étaient renseignées ont été inclus.

Variable d'intérêt : durée de séjour hospitalier.

1.2. Recueil des données

Pour les cas inclus, les données démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et les durées de séjour sont déterminées à partir des informations contenues dans les dossiers informatiques des patients. Toutes les données ont été récupérées à partir du logiciel DxCare® (Médasys).

- Données démographiques :

Sexe, âge (nourrissons 0-3 ans, enfant 3-18 ans, adulte >18 ans)

- Données cliniques :

Fièvre, antécédents médicaux, symptômes (céphalées, photophobie et/ou phonophobie, nausées et/ou vomissements, diarrhée, angine et/ou pharyngite, signes cutanés), signes de gravité,

- Données épidémiologiques :
Date de début des signes avant l'hospitalisation, mois de l'année de l'apparition des symptômes, délai de réalisation de la ponction lombaire (PL), temps pour l'obtention des résultats de la PCR, durée de séjour, séjour en réanimation.
- Données biologiques :

Sang	LCR	Selles
Leucocytes	Nombre d'éléments	PCR entérovirus
CRP	Pourcentage de polynucléaires neutrophiles, Pourcentage de lymphocytes	
Procalcitonine	Protéïnorrhachie	
Bilan hépatique	glycorachie lactatorachie	
Score de Hoen	Score de Hoen	

- Données thérapeutiques :
Antibiothérapies : introduction et durée, antiviral, recours aux antalgiques de palier 3,
Réalisation d'un scanner (TDM) cérébral ou IRM cérébrale.
- Le choix des thérapeutiques utilisées et de la réalisation d'imagerie ds patients étaient à la discrétion des médecins prenant en charge les patients.

1.3. Prise en charge des données manquantes

Les données sont rapportées comme présente lorsqu'elles étaient signifiées dans le dossier clinique (Observation – Courrier de sortie). Lorsque les caractéristiques cliniques n'étaient pas renseignées, les données étaient considérées manquantes.

Les effectifs pour chaque variable sont rapportés lorsqu'elles étaient disponibles.

1.4. Analyse des données

Les variables qualitatives sont décrites en effectif et pourcentage, et les variables quantitatives en médiane et l'espace interquartile (EIQ, 25^{ème} et 75^{ème} percentiles).

Les variables associées à la durée de séjour ont été initialement déterminées en analyse univariée puis sélectionnées pour l'analyse multivariée si le seuil p était inférieur à 0.25.

Une analyse multivariée par régression linéaire multiple a été réalisée pour déterminer les facteurs associés à la durée de séjour par régression linéaire multiples pas à pas descendante. A chaque pas, la variable associée à la durée de séjour avec le p le plus grand est éliminée jusqu'à obtenir un modèle final dont toutes les variables ont un $p < 0.05$.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® (SAS Institute Inc.)

Résultats

1. Caractéristiques de la population

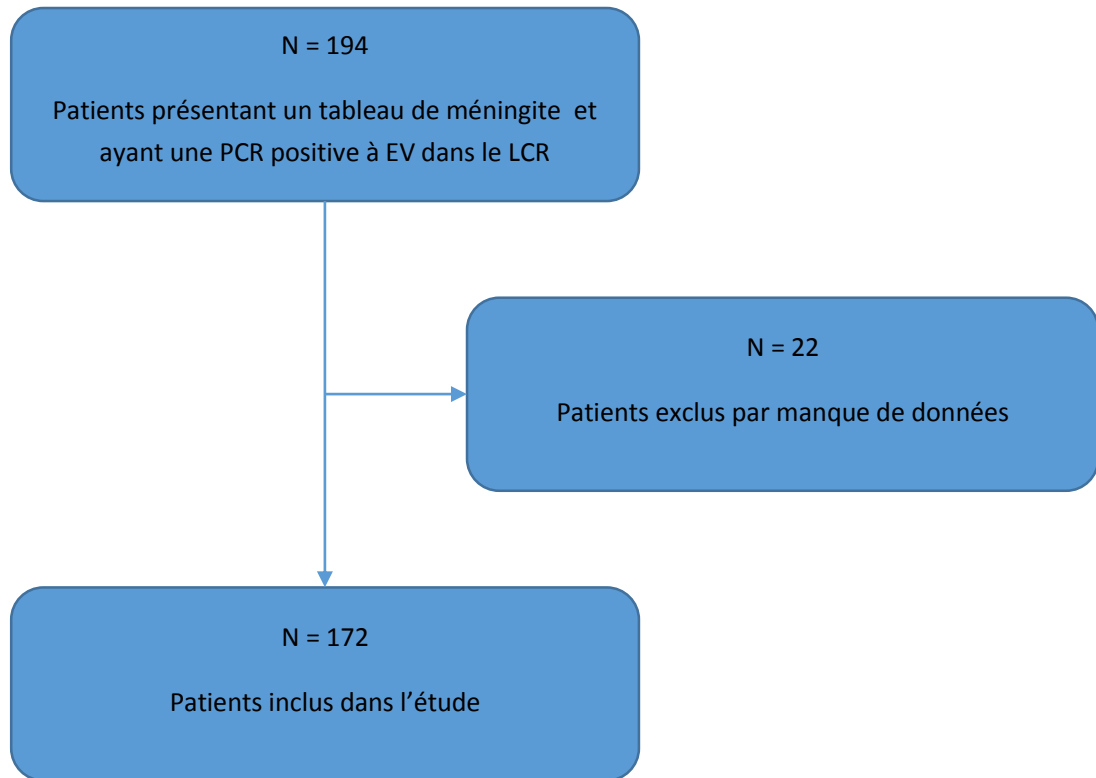


Figure 8 : Inclusion des méningites à entérovirus entre juin 2010 et octobre 2013

Cent soixante-douze cas de méningites à EV ont été inclus parmi 194 méningite virale identifiées. Vingt-deux patients ont été exclus par manque de données dans le dossier informatique.

La proportion de patients atteints était de 34,8% pour la catégorie des moins de 3 ans, 33,7% pour les 3-18 ans et 31,5% pour les plus de 18 ans. La proportion de patients de sexe masculin était de 59 %.

La répartition des cas pendant la période de l'étude montrait une augmentation de leur nombre durant les mois d'été et quelques cas sporadiques durant le reste de l'année (**figure 9**) comme cela a été déjà rapporté.

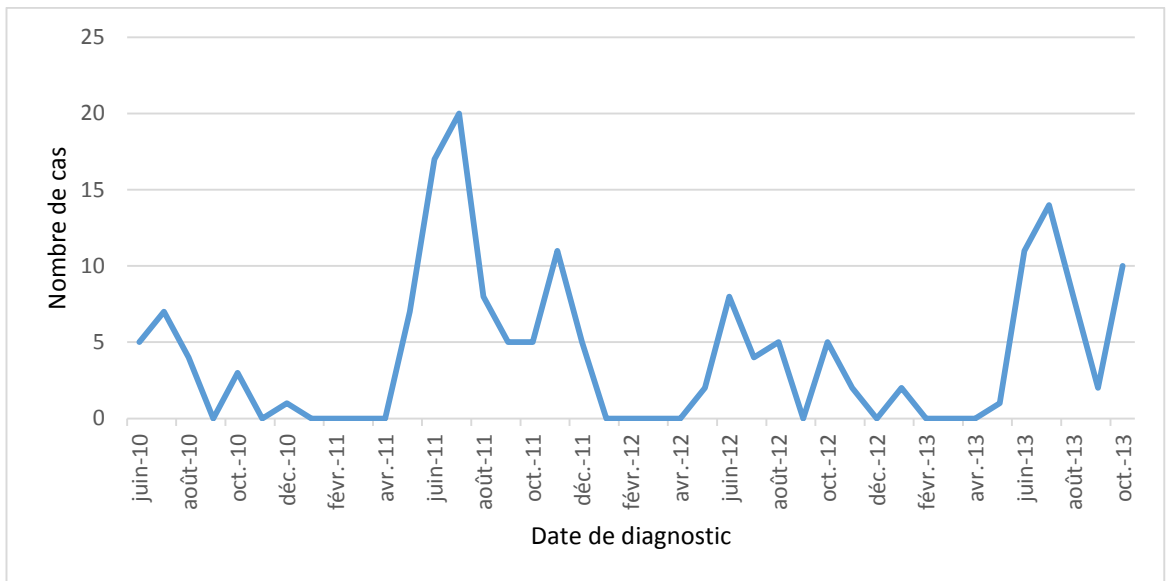


Figure 9 : Répartition des cas entre 2010 et 2013

2. Caractéristiques cliniques

Les principales caractéristiques cliniques sont rapportées dans le **tableau 3**.

Tableau 3: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.

	n / N	%
Sexe masculin	101 / 172	58,7
Age :		
- Age <3 ans	62 / 172	34,8
- Age >18 ans	56 / 172	31,5
Comorbidités	47 / 172	27,3
- Dont immunosuppression	4	2,3
Fièvre	154 / 168	91,7
Céphalées	114 / 119	95,8
Encéphalite	6 / 119	5,04
Photophobie	62 / 117	53
Nausées	90 / 172	52,3
Raideur de nuque	91 / 171	53,8
Triade méningée		
- Age ≥ 18 ans	37 / 56	65,5
- Age < 3 ans	2 / 62	3,2
Diarrhées	18 / 170	10,6
Signes ORL	23 / 169	13,6
Signes cutanés	12 / 170	7,1
Signe de gravité	17 / 172	9,8
Contage rapporté	59 / 143	41,25
Convulsions	3 / 172	0,6

Quarante-sept patients présentaient des comorbidités dont quatre avaient un antécédent de maladie entraînant une immunodépression ou bien un traitement diminuant l'immunité tel que des corticoïdes ou un traitement immunosuppresseur.

La notion de contagé dans les jours précédents était présente chez 59 patients (41.25%) sur les 143 pour lesquelles la variable était renseignée.

Six patients (5%) présentaient des signes encéphaliques parmi les 117 dossiers pour lesquelles l'information était rapportée. Une défaillance d'organe était rapportée dans 17 cas et 25 patients ont nécessité un séjour en réanimation ou en soins continus.

Il n'y a eu aucun décès.

La fièvre (définie comme une température supérieure à 38°C) était le signe clinique le plus souvent retrouvé dans près de 92% des cas. La **triade classique** céphalées-raideur de nuque-vomissements n'était retrouvé que dans 39.5% des cas, **mais dans seulement 2 cas parmi les enfants de moins de 3 ans.**

23 patients présentaient d'autres symptômes comme des signes ORL (angine ou rhinopharyngite), 18 patients présentaient des diarrhées associées et 12 patients des signes cutanés (définis comme un érythème, exanthème, énanthème ou éruption maculeuse et / ou papuleuse).

3. Caractéristiques anamnestiques

La durée moyenne d'évolution des symptômes avant l'hospitalisation était de 1.82 jours. 109 patients avaient une durée d'évolution inférieure à 24h.

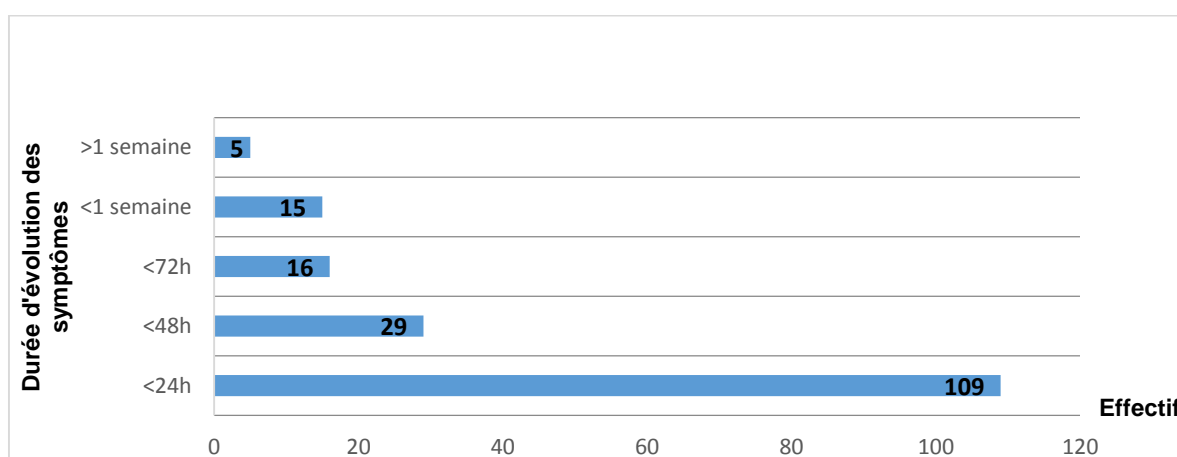


Figure 10 : Durée d'évolution des symptômes

La ponction lombaire était réalisée le plus souvent le jour même de l'hospitalisation.

Le délai moyen d'obtention des résultats de la PCR était de 3.1 jours (EIQ 2-4). La durée moyenne de séjour était de 3 jours (EIQ 2-4).

4. Caractéristiques biologiques

Les principales caractéristiques biologiques sont rapportées dans le **tableau 4**.

Tableau 4: Caractéristiques biologiques

	Données (n / N)	n / N ou Moyenne	% ou EIQ
Leucocytes sanguins (cell, / mm³)	172 / 172	10 420	7440 - 12870
CRP (mg / L) (m / EIQ)	172 / 172	18,1	4,7 - 23,6
PCT (ng / mL) (m / EIQ)	113 / 172	0,34	0,05 - 0,15
Créatinine (mg / L) (m / EIQ)	167 / 172	40,5	20 - 59
Cytologie du LCR			
- Nombre d'éléments (cell, / mm³) (m / EIQ)		197	9 - 230
- Prédominance de PNN (n / %)		63 / 172	36,6
Protéïnorrhée (g / L) (m / EIQ)	172 / 172	0,72	0,35-0,67
Glycorachie (mmol / L) (m / EIQ)	172 / 172	3,49	3,1-3,8
Lactatorachie (mmol / L) (m / EIQ)	38 / 172	2,08	1,7-2,3
Score de Hoen (m / EIQ)	172 / 172	0,05	0,007-0,041
PCR positive dans les selles (n / %)	42 / 172	37 / 42	88,1

Abréviations : EIQ : Espace Inter-Quartile

4.1. Dans le sang

Près de 10 % des patients avaient une hyperleucocytose supérieure à 15000 / mm³.

Le taux moyen de leucocytes dans le sang était de 10420 / mm³ (EIQ 7440–12870).

La CRP était supérieure à 20 mg / L dans 25,6% des cas (44 / 172).

La concentration moyenne de la CRP était de 18,1 mg / L (EIQ 4,7-23,6) et la procalcitonine (PCT) était supérieure à 0,5 ng / ml dans 9,7 % des cas (11 / 113) et supérieure à 2 ng / ml dans seulement 3 cas (2,6%).

4.2. Dans le LCR

Le nombre moyen d'éléments dans le LCR était de 197 éléments / mm³ (EIQ 9-285).

Le LCR était à prédominance de polynucléaires neutrophiles dans 36,6% des cas (63 / 172). La protéinorachie moyenne était de 0,72 g / L (EIQ 0,35-0,67). Elle était supérieure à 0,4 g / L dans 122/172 cas (70,9%) et supérieure à 1,2 g / L dans 7/172 cas (4%).

Le dosage du lactate dans le LCR était un paramètre peu souvent recherché. Il a été réalisé chez 38 patients. La concentration moyenne du lactate dans le LCR était de 2,1 mmol / L (EIQ 1,7-2,3). Elle était inférieure à 3,2 mmol / L dans 36 / 38 cas (94,7%).

La PCR EV sur écouvillon rectal a été réalisée chez 42 patients, Elle était positive dans 37 / 42 cas (88,1%).

Le score de Hoen a pu être calculé dans les 172 cas, Il était inférieur à 0,1 dans 151 / 172 cas (87,8%). Le chiffre moyen était de 0,05 (EIQ 0,007-0,041).

5. Prise en charge des patients

Tableau 5: Caractéristiques thérapeutiques

	n / N ou moyenne	% ou EIQ
Réalisation d'une imagerie cérébrale n / %	31 / 172	18
- dont TDM + IRM n / %	4	2,3
- dont résultats anormaux n / %	0	0,0
Prescription d'antibiotique n / %	91 / 169	53,8
- dont durée (jours)	1,62	0-2
Prescription d'antiviraux n / %	31 / 171	18,1
- dont durée (jours)	2,42	1-2
Prescription d'antalgiques n / %	137 / 139	98,6
- dont antalgique de palier 3 n / %	6 / 139	4,3
Instauration d'une corticothérapie n / %	7 / 168	4,2
Durée de séjour en jours	3	2-4

Abréviations : TDM : Tomodensitométrie, IRM : Imagerie par résonance magnétique

Une imagerie cérébrale a été prescrite dans 31 / 172 cas (17,8%), 23 patients ont bénéficié d'une scanner (TDM) cérébral injecté ou non, 4 patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et d'un TDM cérébral. **Les résultats des imageries cérébrales étaient normaux dans tous les cas.**

Une antibiothérapie a été débutée chez 91 / 169 patients (53,84%), L'antibiothérapie de premier choix portait sur les céphalosporines de 3^{ème} génération pour 85,7% des cas (78 / 91), Une bi-antibiothérapie a été mise en place dans 60 / 91 cas (65,9), La durée moyenne de l'antibiothérapie était 1,62 jours (EIQ 0-2).

Tableau 6: Antibiothérapies utilisées

Antibiothérapie instaurée	n	%
C3G	28	30,8
Amoxicilline	3	3,3
Autre monothérapie	2	2,2
C3G + Amoxicilline	6	6,6
C3G + Gentamicine	26	28,6
C3G + Vancomycine	7	7,7
C3G + Amoxicilline + Gentamicine	8	8,8
Autres associations	11	12

Abréviations : C3G: Céphalosporines de 3ème génération

Un traitement antiviral a été débuté 31 / 171 patients (18,12%), La durée moyenne du traitement était de 2,5 jours (EIQ 1-2).

Des antalgiques ont été débutés chez 137 / 139 patients (98,56%), Dans 6 / 139 cas, un recours aux antalgiques de palier 3, c'est-à-dire des morphiniques, a été nécessaire, enfin, 7 / 168 patients ont bénéficié d'une corticothérapie.

La durée moyenne de séjour était de 3 jours (EIQ 2-4).

6. Analyse univariée des variables associées à la durée de séjour

En analyse univariée, les paramètres anamnestiques et cliniques significativement associés à une diminution de la durée de séjour étaient : un âge entre 3-18 ans ($p=0,026$), la présence de signes d'encéphalite ($p=0,001$). Les paramètres nausées et raideur de nuque étaient associés à un allongement de la durée de séjour ($p=0,0013$ et $p=0,0037$ respectivement). La notion d'antécédents médicaux ainsi que la présence de signes de gravité étaient significativement associés à une diminution de la durée de séjour ($p=0,03$ et $p=0,001$ respectivement). Les signes de gravité retrouvés étaient : signe d'encéphalite, hypotension, détresse respiratoire.

Un délai prolongé de rendu des résultats de PCR EV était également associé à un allongement la durée de séjour (**tableau 7**).

Les variables avec un coefficient négatif sont associées à une durée plus courte d'hospitalisation, et celles avec un coefficient positif sont associées à une durée plus longue, Plus le coefficient est élevé en valeur absolu plus l'association est forte.

Tableau 7: Analyse univariée des paramètres anamnestiques et cliniques

Paramètre	Valeur de β^*	IC 95%	p
Age < 3 ans	0,465	[-0,427 ; 1,359]	0,3049
Age 3-18 ans	-1,138	[-2,142 ; -0,134]	<u>0,026</u>
Age > 18 ans	0,341	[-0,708 ; 1,390]	0,522
Antécédents	-1,437	[-2,378 ; -0,495]	<u>0,003</u>
Fièvre	-0,727	[-2,130 ; 0,674]	0,30
Céphalées	0,660	[-0,240 ; 1,561]	0,1499
Signes d'encéphalite	-1,498	[-2,373 ; -0,624]	<u>0,001</u>
Photophobie	0,744	[-0,144 ; 1,634]	<u>0,1003</u>
Nausées	1,388	[0,552 ; 2,223]	<u>0,0013</u>
Raideur de nuque	1,255	[0,414 ; 2,097]	<u>0,0037</u>
Signe de gravité	-4,001	[-5,311 ; -2,692]	<u>< 0,001</u>
Convulsions	0,041	[-3,974 ; 4,056]	0,9839
Date de début de symptômes avant Hospitalisation	0,207	[0,0388 ; 0,375]	<u>0,0162</u>
Délai d'obtention des résultats de PCR	0,356	[0,127 ; 0,584]	<u>0,0025</u>

Abbreviations: PCR: Polymerase Chaine Reaction, β^* : coefficient de régression,

Un seul paramètre biologique était significativement associé à un allongement de la durée de séjour : une concentration de lactates élevée dans le LCR (p=0,004), Aucun autre paramètre biologique analysé n'était associé à la durée de séjour.

Tableau 8: Analyse univariée des paramètres biologiques

Paramètre	Valeur de β	IC 95%	p
Leucocytes	- 0,058	[-0,162 ; 0,045]	0,2664
Créatinine	0,010	[-0,008 ; 0,029]	0,260
CRP	- 0,003	[-0,026 ; 0,018]	0,7427
PCT	0,085	[-0,323 ; 0,495]	0,6783
Prédominance de PNN dans le LCR	- 0,0004	[-0,013 ; 0,012]	0,9403
Prédominance de lymphocytes dans le LCR	- 0,012	[-0,025 ; 0,001]	0,0762
Protéïnorrhée	- 0,005	[-0,189 ; 0,179]	0,9553
Glycorachie	- 0,136	[-0,755 ; 0,483]	0,6651
Lactate dans le LCR	1,400	[0,467 ; 2,333]	0,0044
Score de Hoen	1,225	[-3,381 ; 5,833]	0,6002

Abréviations : PCT : Procalcitonine, PNN : Polynucléaire neutrophile, LCR : Liquide céphalo-rachidien, β : coefficient de régression.

Les paramètres thérapeutiques significativement associés à l'allongement de la durée de séjour étaient la durée de l'antibiothérapie ($p < 0,0001$) ainsi que l'instauration d'un traitement antiviral et sa durée ($p = 0,0006$ et $p < 0,0001$ respectivement).

Tableau 9: Analyse univariée des paramètres de prise en charge

Paramètre	Valeur	IC 95%	p
Instauration d'une antibiothérapie	-0,176	[-1,342 ; 0,989]	0,7653
Durée de l'antibiothérapie	0,820	[0,728 ; 0,911]	< 0,0001
Instauration d'un traitement antiviral	1,917	[0,836 ; 2,999]	0,0006
Durée du traitement antiviral	1,084	[0,905 ; 1,262]	< 0,0001
Instauration d'un antalgique de niveau 2	-0,574	[-1,488 ; 0,339]	0,2165
Instauration d'un antalgique de niveau 3	-0,419	[-2,783 ; 1,945]	0,7269

7. Analyse multivariée des variables associées à la durée de séjour

En analyse multivariée, un âge supérieur à 18 ans était associé à un allongement de la durée de séjour ($p=0,04$).

Les paramètres cliniques significativement associés à une durée de séjour plus longue étaient la présence de signes de gravité à la prise en charge initiale ($p<0,0001$) de même que la présence de nausées ou des signes d'encéphalite ($p=0,0038$ et $p<0,0001$ respectivement).

Le délai d'obtention des résultats de la PCR était significativement associé à un allongement de la durée de séjour ($p=0,002$).

Aucun des marqueurs biologiques étudiés n'était associé à la durée de séjour hospitalier.

Tableau 10: Analyse multivariée des paramètres associés à l'allongement de la durée de séjour

Paramètre	Coefficient de régression	p
Age 3-18 ans	0.49	0,6388
Age > 18 ans	0.47	<u>0,0376</u>
Signes d'encéphalite	1.00	<u>< 0,0001</u>
Nausées	0.42	<u>0,0038</u>
Signes de gravité	0.70	<u>< 0,0001</u>
Délai d'obtention des résultats de PCR	0.09	<u>0,002</u>

Discussion

Les méningites à EV sont un motif fréquent de recours au système de soins et le plus souvent d'hospitalisation quel que soit l'âge. Leur présentation entraîne des manifestations cliniques variées et peu spécifiques, elles sont donc de diagnostic difficile sur l'examen clinique seul. De plus, la démarche diagnostique n'est pas systématiquement réalisée et n'a pas fait l'objet de recommandations spécifiques similaire aux méningites bactériennes.

Durant la période du 01/06/2010 au 31/10/2013, 194 patients (dont 172 ont été inclus dans cette étude), ont présenté un tableau de méningite à EV au CHU de Bordeaux. La durée moyenne de séjour hospitalier était de 3 jours. Un délai à l'origine d'un coût en ressource et moyen conséquent faisant de cette pathologie un vrai problème de santé publique. Mieux connaître la présentation clinique et biologique devrait pouvoir permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients et pourrait s'avérer cout/bénéfique.

Dans cette étude nous avons émis l'hypothèse que la disponibilité et le délai d'obtention d'une PCR spécifique des entérovirus était un élément clé dans la durée moyenne de séjour. Les résultats de notre étude confirment que le délai de rendu des résultats de PCR EV dans les méningites à un impact sur la durée de séjour. Ce résultat était déjà observé dans des études précédentes mais le nombre de patients inclus était inférieur. Dans l'étude d'Archimbaud & al (184), 73 patients ont été inclus, 137 patients dans celle de Ramers & al (179) et 50 patients dans l'étude de Robinson & al (181).

- **Aspect démographique des méningites à EV :**

Dans notre étude, nous rapportons un sexe ratio H/F à 1,42. Ce résultat est comparable à certaines études comme celles de Abedi (121), d'Antona (124), de Tseng (125), ou encore de Trallero (195).

La répartition des cas durant la période de l'étude suit le modèle épidémiologique décrit pour les EV (6,119,120,126) avec une augmentation des cas pendant les mois de l'été et quelques cas sporadiques durant le reste de l'année.

Majoritairement les cas de méningites à EV concernent les enfants et les jeunes adultes de moins de 18 ans et tout particulièrement les enfants de moins de 3 ans, mais cette étiologie est néanmoins une des causes majeures de méningite de l'adulte.

- **Aspects cliniques**

La triade méningée associant céphalées-raideur de nuque-vomissements classiquement décrite dans les méningites n'est retrouvée que chez 65,5% des adultes et seulement 3,2% des enfants de moins de 3 ans dans le cas de méningites à EV. Il apparaît donc important de considérer le diagnostic de méningite virale même en l'absence de la triade complète. Le taux important de patient ayant eu le diagnostic de méningite sans cette triade est en faveur d'une bonne connaissance de la présentation clinique de ces patients et de la nécessité de réaliser une PL devant simplement un patient se présentant aux urgences avec des céphalées fébriles. Toutefois pour les enfants de moins de 3 ans pour lesquels l'interrogatoire peut être difficile voire impossible, le diagnostic de méningites virales doit être suspectés devant simplement de la fièvre et une modification du comportement et l'absence d'autres point d'appel clinique. Les signes les plus souvent retrouvés dans l'étude sont la fièvre, présente chez 91,7% des patients et les céphalées, présentes chez 95,8% des patients confirmant la bonne valeur d'orientation de ces signes.

Par ailleurs cette étude montre qu'il peut exister de nombreux autres signes possibles dans les méningites à EV, tels que des signes ORL, encéphalitiques, digestifs ou cutanés pouvant égarer le diagnostic.

Enfin la notion de contagion n'est qu'occasionnellement retrouvée et ne peut avoir d'intérêt que lorsque cet élément est présent.

- **Aspects biologiques**

Dans notre étude, le taux moyen de CRP est de 18,1 mg / L. Ce taux est comparable à celui de l'étude de **Dubos & al** (196) qui trouvait un taux de 18,6 mg/L mais supérieur à celui de l'étude de **Carrasco & al** (197) qui décrivait un taux de 9,5 mg / L.

Nous trouvons une concentration moyenne de la PCT de 0,34 ng / mL ce qui est comparable aux résultats de **Dubos & al** qui décrivent une concentration de 0,3 ng / mL. Dans la conférence de consensus de 2008 (4), la SPILF a émis des recommandations sur la PCT. Un seuil de PCT de 0,5 ng / mL est un bon marqueur pour distinguer les méningites bactériennes et virales avec une sensibilité de 99% et une spécificité de 83%.

Le taux moyen d'éléments sur la PL est de 197 cell. / mm³. Dans d'autres études, on trouve des taux sensiblement identiques avec 179 cell. / mm³ pour **Dubos & al** et 137.84 cell. / mm³ pour **Carrasco & al**. Nous trouvons chez 63 /172 patients une prédominance de PNN. Le nombre d'éléments dans le LCR peut orienter vers une étiologie bactérienne mais un nombre non négligeable de patients présentant une méningite virale ont une prédominance de PNN sur la formule du LCR.

La protéinorachie moyenne est de 0,72 g / L. La conférence de consensus de 2008 sur la prise en charge des méningites bactériennes retient qu'une protéinorachie élevée est significativement associée aux méningites bactériennes avec un seuil entre 0.4 – 1.2 g / L. Si on retient ces seuils, il apparaît dans notre étude que la protéinorachie peut orienter à tort vers une étiologie bactérienne.

La glycorachie moyenne est de 3,49 mmol / L. Ce taux est comparable aux études de **Dubos & al** et **Carrasco & al** avec des taux respectivement de 3 mmol / L et 3,47 mmol / L.

- **Prise en charge**

Concernant la réalisation d'une neuroimagerie, 18% des patients ont bénéficié d'une TDM ou d'une IRM cérébrale en complément des autres examens. **Archimbaud & al** (184) décrivent un pourcentage similaire d'imagerie cérébrale. D'autres études objectivent des taux de prescription inférieur ou supérieur (179,198,199).

Dans notre étude, 53,84% des patients ont reçu au moins une injection d'antibiotique. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de **Peigue lafeuille & al** (198). Dans d'autres études, on trouve une variabilité dans la prescription d'antibiotique avec des taux allant de 16,2% à 90,5% (179,184,197,200). Cette

variabilité de prescription est probablement liée au fait que les praticiens instaurent initialement des antibiotiques dans les méningites afin de traiter une cause bactérienne dans l'attente des résultats de ponction lombaire.

- **Anamnestic**

Dans notre étude, le délai moyen d'obtention de la PCR EV est de 3,1 jours. Ce délai est plus long que celui décrit dans d'autres études. En effet, **Archimbaud & al** (184) avaient un délai de 1 jour chez les patients de moins de 16 ans et de 0,4 jours chez les patients de plus de 16 ans. **Stellrecht & al** (182) avaient un délai de 1,45 jours. Pour **Ramers & al** (179), le délai était de 25,8 heures. Nous n'avons pas étudié la différence entre le délai d'obtention de la PCR durant les jours de semaine et les jours de week-end.

C'est une étude monocentrique avec un recrutement exhaustif de tous les patients ayant une PCR positive à EV sur le LCR. Dans cette étude, tous les LCR adressés au laboratoire de virologie ont bénéficié d'une PCR EV indépendamment de la demande des cliniciens et de la présentation clinique ou biologique.

Ce travail rétrospectif ne tient compte que des cas de méningite à EV diagnostiqués aux urgences après une ponction lombaire. Les cas de méningites à EV ne consultant pas aux urgences ne sont donc pas pris en compte. De plus, les informations ont été recueillies à partir des dossiers informatiques entraînant des difficultés matérielles, certains paramètres cliniques et anamnestiques n'étant pas toujours renseignés. De plus certains paramètres biologiques n'étaient pas toujours recherchés par les cliniciens prenant en charge les patients.

Il est important de noter que lors de la réalisation de cette étude le typage des entérovirus n'était pas réalisé. Il n'y avait pas de notion d'épidémie de la souche EV-71 dont les manifestations sont plus sévères notamment au niveau neurologique ce qui pourrait émaner à tempérer les résultats obtenus et les propositions faites dans ce travail.

Le modèle de l'étude ne nous permettait pas d'influencer les décisions prises par les cliniciens notamment le délai de réalisation de la ponction lombaire ainsi que la prise en charge thérapeutique.

Perspectives

Il apparaît clair que les coûts liés à la prise en charge des méningites à EV sont importants. En effet, la notion d'obligation de moyens amène les cliniciens à prescrire des examens biologiques et radiologiques qui ne modifient pas la démarche diagnostique ou thérapeutique. De plus, des traitements antibiotiques sont parfois instaurés sans suivre les recommandations éditées en 2008 (4) et poursuivis malgré l'absence d'arguments pour une méningite bactérienne entraînant une surconsommation d'antibiotiques dans un contexte de contrôle plus strict de leur utilisation et en particulier des antibiotiques à large spectre tels que les céphalosporines de 3^{ème} génération.

Cette étude confirme ainsi que l'analyse méthodique des paramètres cliniques et biologiques, tels que le score de Hoen, la PCT et les paramètres bien connus de la PL permettent de suspecter une méningite virale et d'éliminer une méningite bactérienne comme le préconise la SPILF. Ces paramètres très sensibles pour diagnostiquer une méningite bactérienne permettent par élimination une orientation rapide vers une cause virale.

Une fois réalisée, une démarche de prise en charge pourrait être entreprise comprenant l'abstention d'examen d'imagerie, la prescription d'antibiotiques ou d'antiviraux et de solliciter les laboratoires d'analyses biologiques afin de réaliser une PCR EV dans de brefs délais. De plus, cette étude montre qu'en l'absence de signe de gravité tout particulièrement neurologiques et de nausées, la durée de séjour est essentiellement associée au délai d'obtention des résultats de la PCR par le clinicien et que cette PCR peut être réalisée sur LCR et également sur les selles avec une sensibilité qui paraît élevée.

Considérant qu'aucun décès n'a été observé dans cette étude, nous pensons donc qu'un algorithme décisionnel devant une méningite d'allure virale devrait pouvoir être proposé. En se basant sur les critères de la SPILF pour éliminer une méningite

bactérienne et en l'absence de signes de gravité cliniques, une PCR EV devrait pouvoir être systématiquement réalisée et rapidement obtenue. Si elle est positive, les examens complémentaires d'imagerie et les traitements anti-infectieux pourrait être évités et une décision de non hospitalisation pourrait être rapidement prise. Cette démarche permettrait de raccourcir d'autant les délais de prise en charge de ces méningites et en conséquence diminuer le coût engendré par cette pathologie.

Toutefois une étude prospective cout/bénéfices évaluant l'intérêt d'une réalisation systématique et immédiate d'une PCR EV (identifiant également l'EV 71) après élimination d'une hypothèse bactérienne en se basant sur les paramètres de la PL, le score de Hoen ainsi que la PCT et le taux de lactates dans le LCR, devrait permettre de proposer à terme de nouvelles recommandations de cette pathologie fréquente et essentiellement bénigne tout en limitant son impact sur les systèmes de santé et les coûts associés.

Conclusion

Les EV sont la principale cause de méningites virales qui représentent un motif fréquent de consultation aux urgences quel que soit l'âge. Bien que leur évolution soit bénigne, elles entraînent de nombreuses hospitalisations. Leur présentation est peu spécifique et les manifestations cliniques sont variées. Il est donc nécessaire de recourir à la PCR sur le LCR pour faire leur diagnostic. Les outils de biologie moléculaire actuels permettent d'obtenir des résultats en quelques heures après réception de l'échantillon à analyser.

Nos résultats montrent que la présentation clinique et biologique des méningites à Entérovirus est peu spécifique et que ces seuls critères orientent les cliniciens parfois à tort vers une étiologie bactérienne. Il apparaît donc clair qu'une réflexion sur la démarche diagnostique à adopter devant une méningite virale doit être entreprise.

Nous avons décrit qu'un délai d'obtention des résultats de la PCR EV court avait un impact sur la durée de séjour hospitalier. Réaliser ce test dans les plus brefs délais permettrait d'orienter la prise en charge des méningites à EV et peut-être de réduire les coûts hospitaliers liés à cette pathologie.

Bibliographie

1. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull.* 2006;75–76(1):1–14.
2. Khetsuriani N, Quiroz ES, Holman RC, Anderson LJ. Viral Meningitis-Associated Hospitalizations in the United States, 1988-1999. *Neuroepidemiology.* 2003;22(6):345–52.
3. Parent du Chatelet I I. Epidémiologie des méningites aiguës en France. [Internet]. Infections neuro-méningées. Quels outils diagnostics pour une prise en charge optimale en 2012 ? (11 avril 2012, Paris); 2012; Paris. Available from: <http://opac.invs.sante.fr/>
4. Forestier E. Stratégie de prise en charge (diagnostic, surveillance, suivi) d'une méningite aiguë communautaire présumée bactérienne de l'adulte. *Médecine Mal Infect.* 2009;39(7–8):606–14.
5. Détection du génome des entérovirus dans le liquide céphalorachidien par amplification génique dans les méningites. Paris: Haute Autorité de Santé; 2014 juillet p. 70.
6. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect Genet Evol.* 2013;14:282–93.
7. Racaniello VR. Picornaviridae: The Viruses and their Replication. In: *Fields' Virology: 6th edition.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 453–89.
8. Knowles NJ, Hovi T, Hyypiä T, King AMQ, Lindberg AM, Pallansch MA, et al. Picornaviridae. In: *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* San Diego: Elsevier; 2012. p. 855–80.
9. Muckelbauer JK, Kremer M, Minor I, Diana G, Dutko FJ, Groarke J, et al. The structure of coxsackievirus B3 at 3.5 Å resolution. *Structure.* 1995;3(7):653–67.
10. Sane F, Sauter P, Fronval S, Goffard A, Dewilde A, Hober D. Fruit de l'émergence d'un entérovirus : la conjonctivite aiguë hémorragique. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008;66(5):485–92.
11. Andréoletti L. Entérovirus. *EMC - Mal Infect.* 2010;7(4):1–15.
12. Gamarnik AV, Andino R. Switch from translation to RNA replication in a positive-stranded RNA virus. *Genes Dev.* 1998;12(15):2293–304.
13. Fernández-Miragall O, Quinto SL de, Martínez-Salas E. Relevance of RNA structure for the activity of picornavirus IRES elements. *Virus Res.* 2009;139(2):172–82.
14. Zoll J, Heus HA, van Kuppeveld FJM, Melchers WJG. The structure–function relationship of the enterovirus 3'-UTR. *Virus Res.* 2009;139(2):209–16.
15. Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature.* 1988;334(6180):320–5.
16. Toyoda H, Franco D, Fujita K, Paul AV, Wimmer E. Replication of Poliovirus Requires Binding of the Poly(rC) Binding Protein to the Cloverleaf as Well as to the Adjacent C-Rich Spacer Sequence between the Cloverleaf and the Internal Ribosomal Entry Site. *J Virol.* 2007;81(18):10017–28.
17. Hunziker IP, Cornell CT, Whitton JL. Deletions within the 5'UTR of coxsackievirus B3: Consequences for virus translation and replication. *Virology.* 2007;360(1):120–8.
18. Renois F, Bouin A, Wehbe M, Leveque N, Andreoletti L. Infections persistantes à entérovirus et pathologies humaines. *Virologie.* 2014;18(6):306–24.
19. Yogo Y, Wimmer E. Polyadenylic Acid at the 3'-Terminus of Poliovirus RNA*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(7):1877–82.

20. Steil BP, Barton DJ. Cis-active RNA elements (CREs) and picornavirus RNA replication. *Virus Res.* 2009;139(2):240–52.
21. Herold J, Andino R. Poliovirus RNA Replication Requires Genome Circularization through a Protein–Protein Bridge. *Mol Cell.* 2001;7(3):581–91.
22. Barton DJ, O'Donnell BJ, Flanagan JB. 5' cloverleaf in poliovirus RNA is a cis-acting replication element required for negative-strand synthesis. *EMBO J.* 2001;20(6):1439–48.
23. Oberste MS. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol.* 2004;85(9):2577–84.
24. Jurgens CK, Barton DJ, Sharma N, Morasco BJ, Ogram SA, Flanagan JB. 2Apro is a multifunctional protein that regulates the stability, translation and replication of poliovirus RNA. *Virology.* 2006;345(2):346–57.
25. Bedard KM, Semler BL. Regulation of picornavirus gene expression. *Microbes Infect.* 2004;6(7):702–13.
26. Lin J-Y, Chen T-C, Weng K-F, Chang S-C, Chen L-L, Shih S-R. Viral and host proteins involved in picornavirus life cycle. *J Biomed Sci.* 2009;16:103.
27. Paulmann D, Magulski T, Schwarz R, Heitmann L, Flehmig B, Vallbracht A, et al. Hepatitis A virus protein 2B suppresses beta interferon (IFN) gene transcription by interfering with IFN regulatory factor 3 activation. *J Gen Virol.* 2008;89(7):1593–604.
28. Doedens JR, Giddings TH, Kirkegaard K. Inhibition of endoplasmic reticulum-to-Golgi traffic by poliovirus protein 3A: genetic and ultrastructural analysis. *J Virol.* 1997;71(12):9054–64.
29. Doedens JR, Kirkegaard K. Inhibition of cellular protein secretion by poliovirus proteins 2B and 3A. *EMBO J.* 1995;14(5):894–907.
30. Paul AV, Peters J, Mugavero J, Yin J, van Boom JH, Wimmer E. Biochemical and Genetic Studies of the VPg Uridylylation Reaction Catalyzed by the RNA Polymerase of Poliovirus. *J Virol.* 2003;77(2):891–904.
31. Paul AV, van Boom JH, Filippov D, Wimmer E. Protein-primed RNA synthesis by purified poliovirus RNA polymerase. *Nature.* 1998;393(6682):280–4.
32. Pettersson RF, Ambros V, Baltimore D. Identification of a protein linked to nascent poliovirus RNA and to the polyuridylic acid of negative-strand RNA. *J Virol.* 1978;27(2):357–65.
33. Goodfellow I, Chaudhry Y, Richardson A, Meredith J, Almond JW, Barclay W, et al. Identification of a cis-Acting Replication Element within the Poliovirus Coding Region. *J Virol.* 2000;74(10):4590–600.
34. Paul AV, Rieder E, Kim DW, van Boom JH, Wimmer E. Identification of an RNA Hairpin in Poliovirus RNA That Serves as the Primary Template in the In Vitro Uridylylation of VPg. *J Virol.* 2000;74(22):10359–70.
35. van Ooij MJM, Glaudemans DHRF, Heus HA, van Kuppeveld FJM, Melchers WJG. Structural and functional integrity of the coxsackievirus B3 oriR: spacing between coaxial RNA helices. *J Gen Virol.* 2006;87(3):689–95.
36. Hogle JM. Poliovirus Cell Entry: Common Structural Themes in Viral Cell Entry Pathways. *Annu Rev Microbiol.* 2002;56(1):677–702.
37. Nilsson EC, Jamshidi F, Johansson SMC, Oberste MS, Arnberg N. Sialic Acid Is a Cellular Receptor for Coxsackievirus A24 Variant, an Emerging Virus with Pandemic Potential. *J Virol.* 2008;82(6):3061–8.

38. Lévêque N, Jacques J, Renois F, Mely S, Andréoletti L. Récepteurs et voies d'entrée des entérovirus dans la cellule cible. *Virologie*. 2008;12(3):175–85.
39. Ren R, Racaniello VR. Human poliovirus receptor gene expression and poliovirus tissue tropism in transgenic mice. *J Virol*. 1992;66(1):296–304.
40. Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Yoshikawa T, Nagata N, Sato Y, Sata T, et al. The Alpha/Beta Interferon Response Controls Tissue Tropism and Pathogenicity of Poliovirus. *J Virol*. 2005;79(7):4460–9.
41. Coyne CB, Kim KS, Bergelson JM. Poliovirus entry into human brain microvascular cells requires receptor-induced activation of SHP-2. *EMBO J*. 2007;26(17):4016–28.
42. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989;56(5):839–47.
43. Xiao C, Bator CM, Bowman VD, Rieder E, He Y, Hébert B, et al. Interaction of Coxsackievirus A21 with Its Cellular Receptor, ICAM-1. *J Virol*. 2001;75(5):2444–51.
44. Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, Trebst C, Tucky B, Wei T, et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: Evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(14):8389–94.
45. Honda T, Saitoh H, Masuko M, Katagiri-Abe T, Tominaga K, Kozakai I, et al. The coxsackievirus-adenovirus receptor protein as a cell adhesion molecule in the developing mouse brain. *Mol Brain Res*. 2000;77(1):19–28.
46. Cohen CJ, Shieh JTC, Pickles RJ, Okegawa T, Hsieh J-T, Bergelson JM. The coxsackievirus and adenovirus receptor is a transmembrane component of the tight junction. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(26):15191–6.
47. Eskelinen E-L, Tanaka Y, Saftig P. At the acidic edge: emerging functions for lysosomal membrane proteins. *Trends Cell Biol*. 2003;13(3):137–45.
48. Yamayoshi S, Iizuka S, Yamashita T, Minagawa H, Mizuta K, Okamoto M, et al. Human SCARB2-Dependent Infection by Coxsackievirus A7, A14, and A16 and Enterovirus 71. *J Virol*. 2012;86(10):5686–96.
49. Laszik Z, Jansen PJ, Cummings RD, Tedder TF, McEver RP, Moore KL. P-selectin glycoprotein ligand-1 is broadly expressed in cells of myeloid, lymphoid, and dendritic lineage and in some nonhematopoietic cells. *Blood*. 1996;88(8):3010–21.
50. Somers WS, Tang J, Shaw GD, Camphausen RT. Insights into the Molecular Basis of Leukocyte Tethering and Rolling Revealed by Structures of P- and E-Selectin Bound to SLeX and PSGL-1. *Cell*. 2000;103(3):467–79.
51. Yamayoshi S, Fujii K, Koike S. Receptors for enterovirus 71. *Emerg Microbes Infect*. 2014;3(7):e53.
52. Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. *Nat Med*. 2009;15(7):794–7.
53. Akiyama SK. Integrins in cell adhesion and signaling. *Hum Cell*. 1996;9(3):181–6.
54. Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H, Machat H, Huettinger M, Kuechler E, et al. Members of the low density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor-group common cold virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(5):1839–42.
55. Ouda R, Onomoto K, Takahashi K, Edwards MR, Kato H, Yoneyama M, et al. Retinoic Acid-inducible Gene 1-inducible miR-23b Inhibits Infections by Minor Group Rhinoviruses through Down-regulation of the Very Low Density Lipoprotein Receptor. *J Biol Chem*. 2011;286(29):26210–9.

56. Alexander DA, Dimock K. Sialic Acid Functions in Enterovirus 70 Binding and Infection. *J Virol.* 2002;76(22):11265–72.
57. Vlasak M, Goesler I, Blaas D. Human Rhinovirus Type 89 Variants Use Heparan Sulfate Proteoglycan for Cell Attachment. *J Virol.* 2005;79(10):5963–70.
58. Goodfellow IG, Sioofy AB, Powell RM, Evans DJ. Echoviruses Bind Heparan Sulfate at the Cell Surface. *J Virol.* 2001;75(10):4918–21.
59. Evans DJ, Almond JW. Cell receptors for picornaviruses as determinants of cell tropism and pathogenesis. *Trends Microbiol.* 1998;6(5):198–202.
60. Powell RM, Ward T, Evans DJ, Almond JW. Interaction between echovirus 7 and its receptor, decay-accelerating factor (CD55): evidence for a secondary cellular factor in A-particle formation. *J Virol.* 1997;71(12):9306–12.
61. Lindahl G, Sjöbring U, Johnsson E. Human complement regulators: a major target for pathogenic microorganisms. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(1):44–51.
62. Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cell. *Nature.* 2003;422(6927):37–44.
63. Chung S-K, Kim J-Y, Kim I-B, Park S-I, Paek K-H, Nam J-H. Internalization and trafficking mechanisms of coxsackievirus B3 in HeLa cells. *Virology.* 2005;333(1):31–40.
64. Tuthill TJ, Gropelli E, Hogle JM, Rowlands DJ. Picornaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;343:43–89.
65. Thomas CM, Smart EJ. Caveolae structure and function. *J Cell Mol Med.* 2008;12(3):796–809.
66. Coyne CB, Shen L, Turner JR, Bergelson JM. Coxsackievirus Entry across Epithelial Tight Junctions Requires Occludin and the Small GTPases Rab34 and Rab5. *Cell Host Microbe.* 2007;2(3):181–92.
67. Bozym RA, Morosky SA, Kim KS, Cherry S, Coyne CB. Release of Intracellular Calcium Stores Facilitates Coxsackievirus Entry into Polarized Endothelial Cells. *PLOS Pathog.* 2010;6(10):e1001135.
68. Marjomäki V, Pietiäinen V, Matilainen H, Upla P, Ivaska J, Nissinen L, et al. Internalization of Echovirus 1 in Caveolae. *J Virol.* 2002;76(4):1856–65.
69. Mayor S, Pagano RE. Pathways of clathrin-independent endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(8):603–12.
70. Ylipaasto P, Eskelinen M, Salmela K, Hovi T, Roivainen M. Vitronectin receptors, α_v integrins, are recognized by several non-RGD-containing echoviruses in a continuous laboratory cell line and also in primary human Langerhans' islets and endothelial cells. *J Gen Virol.* 2010;91(1):155–65.
71. Fricks C, Hogle JM. Cell-induced conformational change in poliovirus: externalization of the amino terminus of VP1 is responsible for liposome binding. *J Virol.* 1990;64(5):1934–45.
72. Wang X, Peng W, Ren J, Hu Z, Xu J, Lou Z, et al. A sensor-adaptor mechanism for enterovirus uncoating from structures of EV71. *Nat Struct Mol Biol.* 2012;19(4):424–9.
73. Racaniello VR. Early events in poliovirus infection: virus-receptor interactions. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(21):11378–81.
74. Davis MP, Bottley G, Beales LP, Killington RA, Rowlands DJ, Tuthill TJ. Recombinant VP4 of Human Rhinovirus Induces Permeability in Model Membranes. *J Virol.* 2008;82(8):4169–74.

75. Danthi P, Tosteson M, Li Q, Chow M. Genome Delivery and Ion Channel Properties Are Altered in VP4 Mutants of Poliovirus. *J Virol.* 2003;77(9):5266–74.
76. Ren J, Wang X, Hu Z, Gao Q, Sun Y, Li X, et al. Picornavirus uncoating intermediate captured in atomic detail. *Nat Commun.* 2013;4:1929.
77. Strauss M, Levy HC, Bostina M, Filman DJ, Hogle JM. RNA Transfer from Poliovirus 135S Particles across Membranes Is Mediated by Long Umbilical Connectors. *J Virol.* 2013;87(7):3903–14.
78. Lewis JK, Bothner B, Smith TJ, Siuzdak G. Antiviral agent blocks breathing of the common cold virus. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(12):6774–8.
79. Levy HC, Bostina M, Filman DJ, Hogle JM. Catching a Virus in the Act of RNA Release: a Novel Poliovirus Uncoating Intermediate Characterized by Cryo-Electron Microscopy. *J Virol.* 2010;84(9):4426–41.
80. Hober D, Sane F, Riedweg K, Moumna I, Goffard A, Choteau L, et al. Viruses and Type 1 Diabetes: Focus on the Enteroviruses. In: Escher A, editor. *Type 1 Diabetes*
81. Oh HS, Pathak HB, Goodfellow IG, Arnold JJ, Cameron CE. Insight into Poliovirus Genome Replication and Encapsidation Obtained from Studies of 3B-3C Cleavage Site Mutants. *J Virol.* 2009;83(18):9370–87.
82. Kuppeveld FJM van, Hoenderop JGJ, Smeets RLL, Willems PHGM, Dijkman HBPM, Galama JMD, et al. Coxsackievirus protein 2B modifies endoplasmic reticulum membrane and plasma membrane permeability and facilitates virus release. *EMBO J.* 1997;16(12):3519–32.
83. Garmaroudi FS, Marchant D, Hendry R, Luo H, Yang D, Ye X, et al. Coxsackievirus B3 replication and pathogenesis. *Future Microbiol.* 2015;10(4):629–53.
84. Klein KA, Jackson WT. Picornavirus Subversion of the Autophagy Pathway. *Viruses.* 2011;3(9):1549–61.
85. Kempf BJ, Barton DJ. Poliovirus 2A(Pro) increases viral mRNA and polysome stability coordinately in time with cleavage of eIF4G. *J Virol.* 2008;82(12):5847–59.
86. Walsh D, Mohr I. Viral subversion of the host protein synthesis machinery. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(12):860–75.
87. Mazroui R, Sukarieh R, Bordeleau M-E, Kaufman RJ, Northcote P, Tanaka J, et al. Inhibition of Ribosome Recruitment Induces Stress Granule Formation Independently of Eukaryotic Initiation Factor 2 α Phosphorylation. *Mol Biol Cell.* 2006;17(10):4212–9.
88. Weidman MK, Sharma R, Raychaudhuri S, Kundu P, Tsai W, Dasgupta A. The interaction of cytoplasmic RNA viruses with the nucleus. *Virus Res.* 2003;95(1–2):75–85.
89. Sun D, Chen S, Cheng A, Wang M. Roles of the Picornaviral 3C Proteinase in the Viral Life Cycle and Host Cells. *Viruses.* 2016;8(3).
90. Cornell CT, Kiosses WB, Harkins S, Whitton JL. Inhibition of Protein Trafficking by Coxsackievirus B3: Multiple Viral Proteins Target a Single Organelle. *J Virol.* 2006;80(13):6637–47.
91. Romanova LI, Belov GA, Lidsky PV, Tolskaya EA, Kolesnikova MS, Evstafieva AG, et al. Variability in apoptotic response to poliovirus infection. *Virology.* 2005;331(2):292–306.
92. Xi X, Zhang X, Wang B, Wang T, Wang J, Huang H, et al. The interplays between autophagy and apoptosis induced by enterovirus 71. *PLoS One.* 2013;8(2):e56966.

93. Neznanov N, Kondratova A, Chumakov KM, Angres B, Zhumabayeva B, Agol VI, et al. Poliovirus protein 3A inhibits tumor necrosis factor (TNF)-induced apoptosis by eliminating the TNF receptor from the cell surface. *J Virol.* 2001;75(21):10409–20.
94. Belov GA, Romanova LI, Tolskaya EA, Kolesnikova MS, Lazebnik YA, Agol VI. The major apoptotic pathway activated and suppressed by poliovirus. *J Virol.* 2003;77(1):45–56.
95. Mukherjee A, Morosky SA, Delorme-Axford E, Dybdahl-Sissoko N, Oberste MS, Wang T, et al. The Coxsackievirus B 3Cpro Protease Cleaves MAVS and TRIF to Attenuate Host Type I Interferon and Apoptotic Signaling. *PLoS Pathog.* 2011 Mar;7(3).
96. Campanella M, de Jong AS, Lanke KWH, Melchers WJG, Willems PHGM, Pinton P, et al. The coxsackievirus 2B protein suppresses apoptotic host cell responses by manipulating intracellular Ca²⁺ homeostasis. *J Biol Chem.* 2004;279(18):18440–50.
97. Lévêque N, Huguet P, Norder H, Chomel J-J. Les Enterovirus responsables de conjonctivite aiguë hémorragique. *Médecine Mal Infect.* 2010;40(4):212–8.
98. Jubelt B, Lipton HL. Chapter 18 - Enterovirus/Picornavirus infections. In: Booss ACT and J, editor. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2014. p. 379–416. (Neurovirology; vol. 123).
99. Pappas DE, Hendley JO, Schwartz RH. Respiratory Viral RNA on Toys in Pediatric Office Waiting Rooms: *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(2):102–4.
100. Helfand RF, Khan AS, Pallansch MA, Alexander JP, Meyers HB, DeSantis RA, et al. Echovirus 30 Infection and Aseptic Meningitis in Parents of Children Attending a Child Care Center. *J Infect Dis.* 1994;169(5):1133–7.
101. Akiyoshi K, Nakagawa N, Suga T. An outbreak of aseptic meningitis in a nursery school caused by echovirus type 30 in Kobe, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(1):66–8.
102. Wu P-C, Huang L-M, Kao C-L, Fan T-Y, Cheng A-L, Chang L-Y. An outbreak of coxsackievirus A16 infection: comparison with other enteroviruses in a preschool in Taipei. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2010;43(4):271–7.
103. Croker C, Civen R, Keough K, Ngo V, Marutani A, Schwartz B, et al. Aseptic meningitis outbreak associated with echovirus 30 among high school football players--Los Angeles County, California, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;63(51):1228.
104. McLaughlin JB, Gessner BD, Lynn TV, Funk EA, Middaugh JP. Association of regulatory issues with an echovirus 18 meningitis outbreak at a children's summer camp in Alaska. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):875–7.
105. Ramia S. Transmission of Viral Infections by the Water Route: Implications for Developing Countries. *Rev Infect Dis.* 1985;7(2):180–8.
106. Faustini A, Fano V, Muscillo M, Zaniratti S, Rosa GL, Tribuzi L, et al. An outbreak of aseptic meningitis due to echovirus 30 associated with attending school and swimming in pools. *Int J Infect Dis.* 2006;10(4):291–7.
107. Hauri AM, Schimmelpfennig M, Walter-Domes M, Letz A, Diedrich S, Lopez-Pila J, et al. An outbreak of viral meningitis associated with a public swimming pond. *Epidemiol Infect.* 2005;133(2):291–8.
108. Huang F-L, Chen C-H, Huang S-K, Chen P-Y. An outbreak of enterovirus 71 in a nursery. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(8):609–12.
109. Civardi E, Tziella C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control.* 2013;41(10):854–6.

110. Bailly J-L, Béguet A, Chambon M, Henquell C, Peigue-Lafeuille H. Nosocomial Transmission of Echovirus 30: Molecular Evidence by Phylogenetic Analysis of the VP1 Encoding Sequence. *J Clin Microbiol.* 2000;38(8):2889–92.
111. Rodà D, Pérez-Martínez E, Cabrerizo M, Trallero G, Martínez-Planas A, Luaces C, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology of Enterovirus infection in infants. *Eur J Pediatr.* 2015;174(11):1549-53.
112. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance --- United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(48):1577–80.
113. de Ory F, Avellón A, Echevarría JE, Sánchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol.* 2013;85(3):554–62.
114. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA, Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 2006;55(8):1–20.
115. Zeng M, Li Y-F, Wang X-H, Lu G-P, Shen H-G, Yu H, et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease in children in Shanghai 2007–2010. *Epidemiol Infect.* 2012;140(6):1122–1130.
116. Lee BE, Chawla R, Langley JM, Forgie SE, Al-Hosni M, Baerg K, et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. *BMC Infect Dis.* 2006;6(1):68.
117. Edwin JJ, Reyes DF, Booth TF, Mersereau T, Skowronski DM, Chambers C, et al. Surveillance summary of hospitalized pediatric enterovirus D68 cases in Canada, September 2014. *Can Commun Dis Rep.* 2015;41(6):2–8.
118. Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: *Fields' Virology: 6th edition.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 490–530.
119. Chambon M, Archimbaud C, Bailly J-L, Henquell C, Regagnon C, Charbonné F, et al. Circulation of enteroviruses and persistence of meningitis cases in the winter of 1999–2000. *J Med Virol.* 2001;65(2):340–7.
120. Sanden SMG van der, Koopmans MPG, Avoort HGAM van der. Detection of human enteroviruses and parechoviruses as part of the national enterovirus surveillance in the Netherlands, 1996–2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(12):1525–31.
121. Abedi GR, Watson JT, Pham H, Nix WA, Oberste MS, Gerber SI. Enterovirus and Human Parechovirus Surveillance - United States, 2009-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(34):940–3.
122. Bahri O, Rezig D, Nejma-Oueslati BB, Yahia AB, Sassi JB, Hogga N, et al. Enteroviruses in Tunisia: virological surveillance over 12 years (1992–2003). *J Med Microbiol.* 2005;54(1):63–9.
123. dos Santos GPL, Skraba I, Oliveira D, Lima AAF, de Melo MMM, Kmetzsch CI, et al. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998–2003. *J Med Virol.* 2006;78(1):98–104.
124. Antona D, Lévêque N, Chomel JJ, Dubrou S, Lévy-Bruhl D, Lina B. Surveillance of enteroviruses in France, 2000–2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(6):403–12.
125. Tseng F-C, Huang H-C, Chi C-Y, Lin T-L, Liu C-C, Jian J-W, et al. Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: Analysis of sentinel physician surveillance data. *J Med Virol.* 2007;79(12):1850–60.

126. Janes V, Minnaar R, Koen G, van Eijk H, Dijkman-de Haan K, Pajkrt D, et al. Presence of human non-polio enterovirus and parechovirus genotypes in an Amsterdam hospital in 2007 to 2011 compared to national and international published surveillance data: a comprehensive review. *Eurosurveillance*. 2014;19(46):20964.
127. Ayukekbong JA, Fobisong C, Lindh M, Nkuo-Akenji T, Bergström T, Norder H. Molecular analysis of enterovirus in Cameroon by partial 5'UTR-VP4 gene sequencing reveals a high genetic diversity and frequency of infections. *J Med Virol*. 2014;86(12):2092–101.
128. Bessaud M, Pillet S, Ibrahim W, Joffret M-L, Pozzetto B, Delpeyroux F, et al. Molecular Characterization of Human Enteroviruses in the Central African Republic: Uncovering Wide Diversity and Identification of a New Human Enterovirus A71 Genogroup. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1650–8.
129. Bingjun T, Yoshida H, Yan W, Lin L, Tsuji T, Shimizu H, et al. Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J Med Virol*. 2008;80(4):670–9.
130. Tan CYQ, Ninove L, Gaudart J, Nougairède A, Zandotti C, Thirion-Perrier L, et al. A Retrospective Overview of Enterovirus Infection Diagnosis and Molecular Epidemiology in the Public Hospitals of Marseille, France (1985–2005). Martin D, editor. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18022.
131. Mullins JA, Khetsuriani N, Nix WA, Oberste MS, LaMonte A, Kilpatrick DR, et al. Emergence of Echovirus Type 13 as a Prominent Enterovirus. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1):70–7.
132. Mizuta K, Abiko C, Murata T, Itagaki T, Katsushima N, Akiba T, et al. Re-emergence of echovirus type 13 infections in 2002 in Yamagata, Japan. *J Infect*. 2003;47(3):243–7.
133. Avellón A, Casas I, Trallero G, Pérez C, Tenorio A, Palacios G. Molecular Analysis of Echovirus 13 Isolates and Aseptic Meningitis, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(8):934–41.
134. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Chambon M, Charbonne F, Peigue-Lafeuille H, et al. Prospective Identification of Enteroviruses Involved in Meningitis in 2006 through Direct Genotyping in Cerebrospinal Fluid. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):87–96.
135. McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S. Neurological Manifestations of Enterovirus 71 Infection in Children during an Outbreak of Hand, Foot, and Mouth Disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):236–42.
136. Chan KP, Goh KT, Chong CY, Teo ES, Lau G, Ling AE. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):78–85.
137. Sun L, Zheng H, Zheng H, Guo X, He J, Guan D, et al. An enterovirus 71 epidemic in Guangdong Province of China, 2008: epidemiological, clinical, and virogenic manifestations. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(1):13–8.
138. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 - Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(12):213–4.
139. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Ughetto S, Antona D, Bailly J-L, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):E110–8.
140. Österback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyypiä T, Waris M. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1485–8.
141. Chen Y-J, Chang S-C, Tsao K-C, Shih S-R, Yang S-L, Lin T-Y, et al. Comparative Genomic Analysis of Coxsackievirus A6 Strains of Different Clinical Disease Entities. *PLoS ONE*. 2012;7(12).

142. Oberste MS, Gerber SI. Enteroviruses and Parechoviruses: Echoviruses, Coxsackieviruses, and Others. In: Kaslow RA, Stanberry LR, Duc JWL, editors. *Viral Infections of Humans*. Springer US; 2014. p. 225–52.
143. Jacques J, Moret H, Minette D, Lévêque N, Jovenin N, Deslée G, et al. Epidemiological, Molecular, and Clinical Features of Enterovirus Respiratory Infections in French Children between 1999 and 2005. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):206–13.
144. Cooper LTJ. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526–38.
145. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779–92.
146. Huang W-T, Lee P-I, Chang L-Y, Kao C-L, Huang L-M, Lu C-Y, et al. Epidemic Pleurodynia Caused by Coxsackievirus B3 at a Medical Center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43(6):515–8.
147. Lal SM, Fowler D, Losasso CJ, Berg GG. Coxsackie Virus-Induced Acute Pancreatitis in a Long-term Dialysis Patient. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(5):434–6.
148. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious Causes of Acute Pancreatitis.: *Pancreas*. 1996;13(4):356–71.
149. Huber S, Ramsingh AI. Coxsackievirus-Induced Pancreatitis. *Viral Immunol*. 2004;17(3):358–69.
150. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–28.
151. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *The Lancet*. 1995;346(8969):221–3.
152. Kim KW, Ho A, Alshabee-Akil A, Hardikar AA, Kay TWH, Rawlinson WD, et al. Coxsackievirus B5 Infection Induces Dysregulation of microRNAs Predicted to Target Known Type 1 Diabetes Risk Genes in Human Pancreatic Islets. *Diabetes*. 2016;65(4):996–1003.
153. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Ludvigsson J, Korsgren O, Hyöty H, et al. Pancreatic biopsy by minimal tail resection in live adult patients at the onset of type 1 diabetes: experiences from the DiViD study. *Diabetologia*. 2014;57(4):841–3.
154. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *The BMJ*. 2011;342.
155. Hodik M, Skog O, Lukinius A, Isaza-Correa JM, Kuipers J, Giepmans BNG, et al. Enterovirus infection of human islets of Langerhans affects β -cell function resulting in disintegrated islets, decreased glucose stimulated insulin secretion and loss of Golgi structure. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000179.
156. Nejentsev S, Walker N, Riches D, Egholm M, Todd JA. Rare Variants of IFIH1, a Gene Implicated in Antiviral Responses, Protect against Type 1 Diabetes. *Science*. 2009;324(5925):387–9.
157. Spanos A, Harrell FE, Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis: An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA*. 1989;262(19):2700–7.
158. Henquell C, Chambon M, Bailly JL, Alcaraz S, De Champs C, Archimbaud C, et al. Prospective analysis of 61 cases of enteroviral meningitis: interest of systematic genome detection in cerebrospinal fluid irrespective of cytologic examination results. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2001;21(1):29–35.

159. Julian KG, Mullins JA, Olin A, Peters H, Nix WA, Oberste MS, et al. Aseptic meningitis epidemic during a West Nile virus avian epizootic. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(9):1082–8.
160. Bernit E, de Lamballerie X, Zandotti C, Berger P, Veit V, Schleinitz N, et al. Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in marseilles, france. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):245–53.
161. Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gérard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(4):267–74.
162. Jaeger F, Leroy J, Duchêne F, Baty V, Baillet S, Estavoyer JM, et al. Validation of a Diagnosis Model for Differentiating Bacterial from Viral Meningitis in Infants and Children under 3.5 Years of Age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(6):418–21.
163. Baty V, Viel J-F, Schuhmacher H, Jaeger F, Canton P, Hoen B. Prospective Validation of a Diagnosis Model as an Aid to Therapeutic Decision-Making in Acute Meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(6):422–6.
164. Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):786–8.
165. Bonsu BK, Ortega HW, Marcon MJ, Harper MB. A Decision Rule for Predicting Bacterial Meningitis in Children with Cerebrospinal Fluid Pleocytosis When Gram Stain Is Negative or Unavailable. *Acad Emerg Med.* 2008;15(5):437–44.
166. Tanel RE, Kao S, Niemiec TM, et al. Prospective comparison of culture vs genome detection for diagnosis of enteroviral meningitis in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(9):919–24.
167. Minor PD, Muir P. Enteroviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology.* John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 601–24.
168. Buck GE, Wiesemann M, Stewart L. Comparison of mixed cell culture containing genetically engineered BGMK and CaCo-2 cells (Super E-Mix) with RT-PCR and conventional cell culture for the diagnosis of enterovirus meningitis. *J Clin Virol.* 2002;25:13–8.
169. Pallansch MA, Oberste MS. Enteroviruses and Parechoviruses. In: Specter S, Hodinka RL, Young SA, Wiedbrauk DL, editors. *Clinical Virology Manual, Fourth Edition.* American Society of Microbiology; 2009. p. 249–82.
170. Goldwater PN. Immunoglobulin M capture immunoassay in investigation of coxsackievirus B5 and B6 outbreaks in South Australia. *J Clin Microbiol.* 1995;33(6):1628–31.
171. Wang S-Y, Lin T-L, Chen H-Y, Lin T-S. Early and rapid detection of enterovirus 71 infection by an IgM-capture ELISA. *J Virol Methods.* 2004;119(1):37–43.
172. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Flemister MR, Brown BA, Pallansch MA. Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1288–93.
173. DeBiasi RL, Tyler KL. Molecular Methods for Diagnosis of Viral Encephalitis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):903–25.
174. Pillet S, Billaud G, Omar S, Lina B, Pozzetto B, Schuffenecker I. Multicenter evaluation of the ENTEROVIRUS R-gene™ real-time RT-PCR assay for the detection of enteroviruses in clinical specimens. *J Clin Virol.* 2010;47(1):54–9.

175. Volle R, Nourrisson C, Mirand A, Regagnon C, Chambon M, Henquell C, et al. Quantitative real-time RT-PCR assay for research studies on enterovirus infections in the central nervous system. *J Virol Methods*. 2012;185(1):142–8.
176. Oberste MS, Peñaranda S, Rogers SL, Henderson E, Nix WA. Comparative evaluation of Taqman real-time PCR and semi-nested VP1 PCR for detection of enteroviruses in clinical specimens. *J Clin Virol*. 2010;49(1):73–4.
177. Cabrerizo M, Calvo C, Rabella N, Muñoz-Almagro C, del Amo E, Pérez-Ruiz M, et al. Design and validation of a real-time RT-PCR for the simultaneous detection of enteroviruses and parechoviruses in clinical samples. *J Virol Methods*. 2014;208:125–8.
178. Arrêté du 4 mars 2016 fixant pour l'année 2016 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale.
179. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA*. 2000;283(20):2680–5.
180. Nigrovic LE, Chiang VW. Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(8):817–21.
181. Robinson CC, Willis M, Meagher A, Giesecker KE, Rotbart H, Glode MP. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(4):283–6.
182. Stellrecht KA, Harding I, Woron AM, Lepow ML, Venezia RA. The impact of an enteroviral RT-PCR assay on the diagnosis of aseptic meningitis and patient management. *J Clin Virol*. 2002;25:19–26.
183. Holmquist L, Russo CA, Elixhauser A. Meningitis-Related Hospitalizations in the United States, 2006: Statistical Brief #57. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
184. Archimbaud C, Ouchchane L, Mirand A, Chambon M, Demeocq F, Labbé A, et al. Improvement of the Management of Infants, Children and Adults with a Molecular Diagnosis of Enterovirus Meningitis during Two Observational Study Periods. Jhaveri R, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68571.
185. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of Potentially Life-Threatening Enterovirus Infections with Pleconaril. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):228–35.
186. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, Sánchez PJ, Romero J, Powell D, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(4):335–41.
187. A Phase 2 Study of Vapendavir in Asthmatic Adults With Symptomatic Human Rhinovirus Infection [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2016 [cited 2016 Aug 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367313>
188. Oberste MS, Moore D, Anderson B, Pallansch MA, Pevear DC, Collett MS. In vitro antiviral activity of V-073 against polioviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4501–3.
189. De Palma AM, Vliegen I, De Clercq E, Neyts J. Selective inhibitors of picornavirus replication. *Med Res Rev*. 2008;28(6):823–84.
190. Linden L van der, Wolthers KC, van Kuppeveld FJM. Replication and Inhibitors of Enteroviruses and Parechoviruses. *Viruses*. 2015;7(8):4529–62.

191. Spickler C, Lippens J, Laberge M-K, Desmeules S, Bellavance É, Garneau M, et al. Phosphatidylinositol 4-Kinase III Beta Is Essential for Replication of Human Rhinovirus and Its Inhibition Causes a Lethal Phenotype In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3358–68.
192. van der Schaar HM, Leyssen P, Thibaut HJ, de Palma A, van der Linden L, Lanke KHW, et al. A novel, broad-spectrum inhibitor of enterovirus replication that targets host cell factor phosphatidylinositol 4-kinase III β . *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4971–81.
193. Mesmin B, Bigay J, Moser von Filseck J, Lacas-Gervais S, Drin G, Antony B. A four-step cycle driven by PI(4)P hydrolysis directs sterol/PI(4)P exchange by the ER-Golgi tether OSBP. *Cell.* 2013;155(4):830–43.
194. Charman M, Colbourne TR, Pietrangelo A, Kreplak L, Ridgway ND. Oxysterol-binding Protein (OSBP)-related Protein 4 (ORP4) Is Essential for Cell Proliferation and Survival. *J Biol Chem.* 2014;289(22):15705–17.
195. Trallero G, Avellon A, Otero A, Miguel TD, Pérez C, Rabella N, et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998–2007: Virological and epidemiological studies. *J Clin Virol.* 2010;47(2):170–6.
196. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, Suremain ND, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr.* 2006;149(1):72–6.
197. Carrasco Fernández JR, Gómez-Pastrana D, Alados Arboledas JC, Aragón Fernández C, Ortiz Tardío J. Impacto de la implantación de la reacción en cadena de la polimerasa a enterovirus en el manejo de la meningitis aséptica. *An Pediatría.* 2015;82(1):e26–9.
198. Peigue-Lafeuille H, Archimbaud C, Mirand A, Chambon M, Regagnon C, Laurichesse H, et al. Du diagnostic moléculaire initial prospectif des méningites à entérovirus... à la lutte contre l'antibiorésistance. *Médecine Mal Infect.* 2006;36(3):124–31.
199. Parasuraman TV, Deverka PA, Toscani MR. Identification of resource use and associated costs for viral meningitis. *Manag Care Langhorne Pa.* 2000;9(1):41–6.
200. King RL, Lorch SA, Cohen DM, Hodinka RL, Cohn KA, Shah SS. Routine Cerebrospinal Fluid Enterovirus Polymerase Chain Reaction Testing Reduces Hospitalization and Antibiotic Use for Infants 90 Days of Age or Younger. *Pediatrics.* 2007;120(3):489–96.

Annexe

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Résumé

Description des méningites à entérovirus et facteurs associés à la durée de séjour

Introduction : Les méningites à entérovirus sont les premières causes de méningites toutes causes confondues. Le plus souvent bénignes, un diagnostic étiologique rapide permettrait de diminuer la durée des hospitalisations. L'objectif est de décrire les manifestations cliniques et biologiques et de déterminer les facteurs associés à la durée de séjour hospitalier.

Méthodes : Etude rétrospective monocentrique de tous les cas de méningites à entérovirus identifiés par PCR sur une durée de 40 mois. La recherche des facteurs associés à la durée de séjour est réalisée par régression linéaire multivariée.

Résultats : Sur 172 cas, 34,8 % avaient moins de 3 ans, et 31,5 % plus de 18 ans. Près de 14% des patients ont été admis en réanimation. La triade classique fièvre-raideur nucale-vomissement était présente chez 65,5 % des plus de 3 ans contre seulement 3,2 % moins de 3 ans. Le score de Hoen était inférieur à 0.1 dans 151 cas (87,8 %). La PCT était supérieure à 0,5 ng / ml dans 11 / 113 cas (9,7 %). Une antibiothérapie a été initiée dans 53,8 % des cas (Médiane 2,8 j), un traitement antiviral dans 18.1 % de la morphine dans 4,3% des cas. En analyse multivariée, un âge supérieur à 18 ans ($p=0,04$), une défaillance d'organes ($p<0,001$) et le délai d'obtention des résultats de la PCR entérovirus ($p=0,002$) était les facteurs associés à une durée de séjour plus élevée. Aucun critère biologique (dont PCT et lactates) n'était associé à la durée de séjour.

Conclusion : Le délai d'obtention de la PCR entérovirus est l'un des facteurs les plus déterminants dans la durée d'hospitalisation de ces patients. L'obtention rapide des résultats de biologie moléculaire dans le cadre de méningites virales devrait permettre de diminuer les examens et les traitements inutiles et de diminuer la durée de séjour de ces patients.

Mots clés : méningite, entérovirus, Polymerase Chain Reaction, Enfant, Adulte, Durée de séjour.