

Atteintes neurologiques sévères liées aux Entérovirus : épidémie française 2016

Dr M. Kossorotoff
Neuropédiatrie, Hôp. Univ. Necker-Enfants malades



Infections à entérovirus habituelles

•Rappels sur l'infection à entérovirus

Fréquente, généralement pauci-symptomatique et bénigne
Concerne majoritairement les enfants de moins de 15 ans
Transmission féco-orale essentiellement, parfois rhino-pharyngée, plus rarement materno-fœtale

•Principales manifestations cliniques

Tous les entérovirus sont neurotropes

Manifestations neurologiques : surtout méningites évoluant vers guérison sans séquelles, rares encéphalites

Manifestations cliniques	Principaux entérovirus impliqués
méningites	echovirus (E-30, E-6, E-11, E-13, E-18) coxsackievirus B5 (possible association avec de nombreux autres entérovirus)
Syndrôme pied-main-bouche	coxsackievirus (A16, A6, A10), plus rarement EV-A71
Infections néonatales	echovirus 11, coxsackievirus B
Atteintes respiratoires	EV-D68
Atteintes cardiaques (myocardites et péricardites aigues)	coxsackievirus B
Syndrômes digestifs	echovirus

Surveillance des infections à EV Circulation des entérovirus

Surveillance des infections à entérovirus

Depuis 2000, surveillance en France par un réseau de laboratoires volontaires (RSE) / Coordination : CNR et Santé publique France

→ Dans le cadre de l'élimination de la poliomyélite

→ Vigilance accrue depuis le printemps 2016 suite à l'épisode en Catalogne

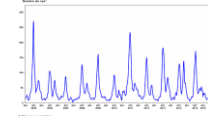
Surveillance des passages aux urgences pour méningite à entérovirus (Réseau OSCOUR - SPF)

Circulation des entérovirus

Circulation ubiquitaire des EV - Augmentation l'été et l'automne

Jusqu'à début 2016 : en France, cas sporadiques EV-A71 (CZ) et EV-D68 ; pas de circulation d'EV-A71 (C1)

Infections à entérovirus : distribution des cas + / semaine, RSE, France, 1^{er} janvier 2005 – 15 mai 2016



Vocabulaire « neuro »

- **Encéphalite**
 - Rhombencéphalite
 - Cérébellite
- **Myélite**
- **Radiculite**
 - Périphérique
 - Paires crâniennes
- Encéphalomyélite, Myélo-radiculite, etc.
- Méningo-encéphalite, méningo-encéphalomyélite, méningo-radiculite, etc.
- **Gravité** = coma, atteinte respiratoire-déglutition, paralysie, troubles sphinctériens

Types et causes principales des encéphalites inflammatoires / infectieuses

- ADEM (Acute Demyelinating Encephalomyelitis)
- Encéphalites « post-infectieuses » / inflammatoires : du blanc / du gris / mixtes : virus respiratoires, digestifs, grippe, M. Pneumoniae, etc.
- Encéphalites nécrosantes (action directe agent infectieux : HSV)
- Encéphalites auto-immunes (anti-R.NMDA)
- SEP et apparentés
- Sd d'activation du macrophage (EBV, LHF)
- VIH

Myélite aiguë transverse : causes infectieuses classiques

Viruses	DNA Viruses	RNA viruses
	Herpesviruses Herpes simplex virus 1* Varicella zoster virus* Cytomegalovirus* Human herpes viruses 6 and 7 Epstein-Barr virus**	Flaviviruses Dengue virus Japanese encephalitis virus† St. Louis encephalitis virus Tick-borne encephalitis virus† West Nile virus†
		Orthomyxoviruses Influenza A virus
		Paramyxoviruses Measles virus Mumps virus
		Picornaviruses Enteroviruses A and B† Echoviruses Enterovirus 70 and 71† Hepatitis A, C†† Poliovirus types 1, 2, and 3†
Bacterial	Spinal cord abscess due to hematogenous spread of systemic infection. Mycobacteria, Borrelia burgdorferi (Lyme), Treponema pallidum (syphilis) Mycobacterium tuberculosis	
Fungal	Aspergillus, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides, Histoplasma, Cryptosporidium, Toxoplasma gondii	
Parasites	Neurocysticercosis, Schistosoma (granuloma), angiostrongylosis, toxocara/malaria	

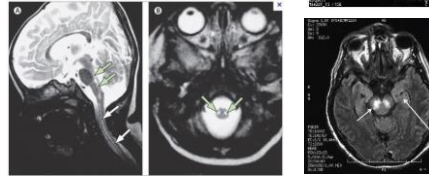
*Common cause
 †Can cause acute poliomyelitis-like syndrome due to preferential, rather than selective, destruction of anterior horn cells and other motor neurons.
 ††Note: PEG-1 (human T-lymphotropic virus 1) and HIV can cause a chronic myelitis without brain involvement.

Lancement de l'alerte

- Observation locale (Necker-Enfants malades) d'un excès de rhombocéphalite / myélite / cérébellite (n=18, nov 2015- juin 2016)
- 4 cas de radiculites des paires crâniennes (+/- périph)
- Bruit de fond classique (1 ADEM, 1RNMDA, 1 NORB, 3 encéphalites infl « classiques », 1 SOM, 1 chorée post-inf)
- Et augmentation des SGB (n=6 dont 2 petits)

Parenté avec la poliomyélite

- Poliovirus, sérotypes 1/2/3
- Enfant de moins de 5 ans ++
- 1 % des cas : atteinte des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle (*polio = gris*)



Parenté avec myélites aiguës paralytiques : Epidémies d'Enterovirus D68 (USA), D71 (Espagne)

- Epidémie d'infections à EV-D68 en Amérique du Nord en 2014 (> 1150 cas confirmés) : atteinte respiratoire ++
- Augmentation des cas de paralysie flasque aiguë



- EV-D68 + prélèvements naso-pharyngés (12/25, 48 %), + dans sang et selles (n=1)
- PCR LCR négative!
- Polymorphismes communs avec autres virus associés à des tableaux de paralysie flasque aiguë (Poliovirus, EV-71)

	All patients (n=25)	Enterovirus D68 positive (n=12)	Enterovirus D68 negative (n=13)
Part of an AFM cluster in Catalonia (n=11)	11 (25%)	11 (92%)	0 (0%)
Median (IQR) (range)	Median 7 (0-8, 0-7-10)	Median 4 (1-5, 0-5-10)	Median 11 (7-16, 0-16-20) n=13
Sex			
Male	11 (44%)	7 (58%)	4 (31%)
Female	14 (56%)	5 (42%)	9 (69%)
Clinical presentation			
Fever	21 (84%)	11 (92%)	10 (77%)
Illness duration (days, rhombencephalitis, and cough)	26 (8%)	11 (92%)	9 (69%)
MR onset (number of days before MRI onset)	5.6 (2.0-10.0)	5.1 (0.2-10.0)	6.1 (2.0-13.0)
MR onset (number of days before CSF collection)	6.0 (3.0-10.0)	7.0 (2.0-10.0)	8.6 (4.0-17.0)
MR onset (number of days before NPOF collection)	11.4 (7.1-19.0)	7.8 (2.4-10.0)	11.0 (4.0-19.0)
MR onset (number of days before CSF collection)	2.8 (1.0-10.0)	2.5 (1.0-10.0)	3.7 (1.0-10.0)
Mean onset to diagnosis (days)	22 (10-28)	12 (8-16)	11 (8-16)
MR onset to febrile prodrome	7 (0%)	4 (33%)	17 (13%)
Onset to febrile prodrome	7 (28%)	1 (8%)	6 (46%)
Days before onset confirmed on MRI or electroencephalogram	25 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
Final clinical diagnosis of AFM	25 (100%)	12 (100%)	13 (100%)
CSF profile			
Leucocytes count (x10 ⁶ cells per ml)	91 (104.0-396)	63 (163.3-353)	389 (141.0-396)
Neutrophils (percentage of total WBC)	58 (22%)	32 (26%)	7 (54%)
Neutrophils (percentage of total WBC)	4 (16%)	1 (8%)	2 (15%)
Protein (normal 0.20-0.45 g/L)	0.58 (0.19-1.34)	0.45 (0.17-0.82)	0.70 (0.44-1.34)
Glucose (normal 0.20-0.45 g/L)	0.58 (0.26-1.26)	0.57 (0.44-0.68)	0.68 (0.33-1.16)
Treatment after onset of AFM			
Supportive treatment (percentage)	4 (16%)	3 (25%)	1 (8%)
Systemic corticosteroids	14 (56%)	6 (50%)	10 (77%)
Intensive immunoglobulin	11 (44%)	11 (92%)	8 (62%)
Final follow-up (n=25)			
CSF retested (percentage in febrile prodrome)	1/22 (5%)	2/10 (20%)	10/13 (77%)
Aquatic exposure with medical advice	1/22 (5%)	1/10 (10%)	2/12 (17%)

Foyer d'encéphalite à EV-A71 en Catalogne

Le 25 mai 2016, les autorités sanitaires espagnoles ont signalé la survenue, en Catalogne, d'un foyer épidémique d'infections graves à entérovirus (EV), majoritairement dues à EV-A71 et affectant essentiellement des enfants. Les cas présentent des atteintes neurologiques de type encéphalite, rhombocéphalite, paralysie flasque aiguë (ECDC, rapid risk assessment).

Bilan de la situation Au 7 juin 2016

- 177 cas cliniques ont été recensés, dont 22 admis en unité de soins intensifs
- Pour la majorité des cas, l'évolution est favorable, aucun cas n'est décédé
- Les dates de début des signes sont comprises entre le 10 avril et le 28 mai 2016 (pic épidémique entre les 11 et 15 mai)
- Les cas sont des enfants, âgés de 3 mois à 8 ans, dont plus de la moitié (57%) âgés de 1 à 2 ans
- 72% des 82 cas actuellement bien documentés sont confirmés, positifs pour les entérovirus
- Parmi 21 cas, le génotype connu : 19 EV-A71 (dont 2 co-infectés avec un EV-C109), les 2 autres cas sont 1 CV-A16 et 1 E-30. Parmi les EV-A71, le sous-génotype le plus fréquemment retrouvés est EV-A71/c1. Les cas ont été admis dans différents centres hospitaliers de Catalogne et aucun lien épidémiologique n'a été mis en évidence à ce jour
- Aucune autre région d'Espagne n'a signalé de cas analogues.

Point sur les infections à Entérovirus au 20/06/2016
 CNR Entérovirus, Santé Publique France

Questions posées

- Est-ce le début d'une épidémie?
- Liée à l'entérovirus?
- Quelle augmentation de cas à prévoir?
 - Pop. IdF = 2x Catalogne -> 170 cas dont 45 en réanimation??
 - France entière??
- Quelles adaptations?
 - Hygiène soignants, précautions
 - Recherche de l'EV : où, pour qui?
 - Risque de surcharge dans les structures type réa, USC, neuro, MPR??

Alerte

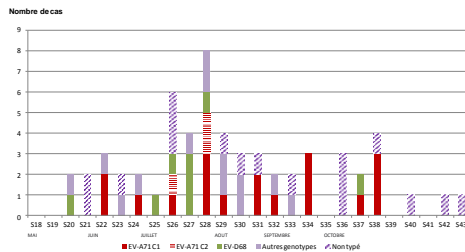
- Signalements
 - DGS (07/16)
 - Europe (Rapid Risk Assessment via Early Warning and Response System, ECDC, 07/16)
 - Sociétés savantes (SFP, SFNP...)
- Mise en place recueil de cas national
 - Avec Santé Publique France (fiche de signalement)
 - ARS Ile-de-France



Premières données du recueil de cas

- N=67 signalements (début des signes 02/03/16-25/09/16), 14 exclus
- N=53
 - 50% ont moins de 3 ans
 - **75% ont moins de 5 ans**
 - 35/53 résident en Ile-de-France, 8 en RAA, 1-2/région autre

Distribution des atteintes sévères à EV en fonction de la semaine de début des signes et du génotype d'entérovirus retrouvé France métropolitaine, mai à octobre 2016 (n=59)



Premières données du recueil de cas

- N=67 signalements (dds 02/03/16-25/09/16), 14 exclus
- N=53
 - 50% ont moins de 3 ans
 - **75% ont moins de 5 ans**
 - 35/53 résident en Ile-de-France, 8 en RAA, 1-2/région autre
 - 3 sepsis grave Nnatal, 4 atteintes cardiaques isolées
 - **46 atteintes neurologiques**
 - 18 EV-A71, 7 EV-D68, 13 EV « divers » (CV, EV... HRV)

Phénotypes des atteintes neurologiques (n=19 Necker)

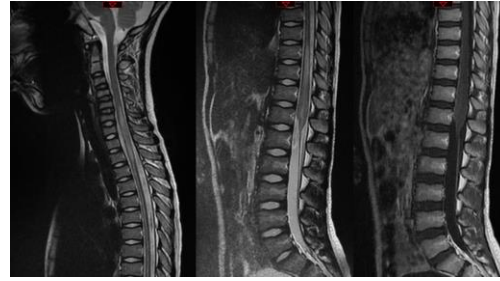
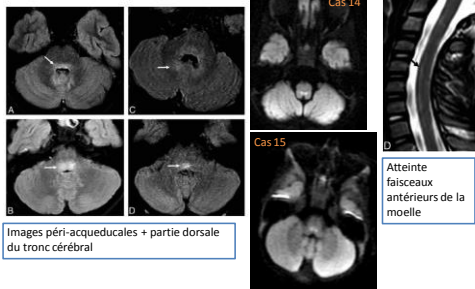
- Myocardite très sévère + rhombencéphalite / rhombencéphalomyélite (n=2, EV71)
- Atteinte séquellaire de type polio-like (n=3)
- Cérébellite (n=6, aucun EV71 ni EV68)
- Rhombencéphalite sans myélite et sans atteinte polio-like (n=5, EV68 ou 71++)
- (Rhomb)encéphalite avec myélite sans atteinte polio-like (n=3)
- Pas de myélite isolée depuis le recueil

Mauvais pronostic = formes graves Séquelles++

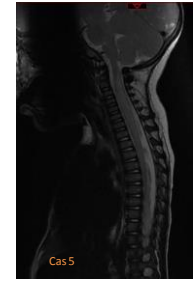
Bon pronostic = récupération ad integrum (après ttt)

Amis EJ, J Neurovirol. 2015 Feb;36(2):245-50. doi: 10.1007/s12075-014-9418-8. Epub 2014 Nov 20.
MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak.

Heston JA¹, Mirsky DM², Mankar S³, Dominguez DS⁴, Bohmer T⁵, Struss WJ⁶.



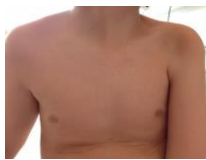
Atteinte de la moelle cervico-dorsale, du cône terminal, Prise de contraste



Cas 5

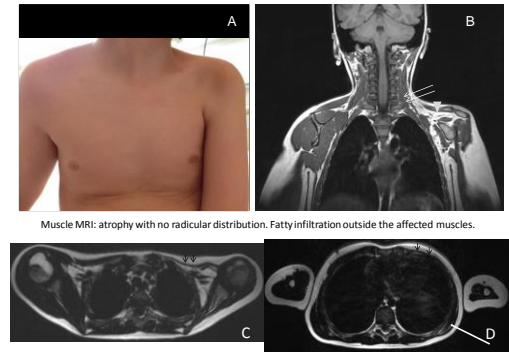
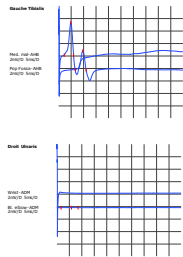
Gravité des atteintes

- Passages en réa / USC
- Intubation ou VNI (n=5)
- Trachéotomie (n=2)
- Gastrostomie
- Séquelles polio-like n=5



Phénotype EMG

- Atteinte focale de la corne antérieure
 - Uni ou plurifocale
 - « suspendue »
- Neuropathie axonale motrice ++
- Dénervation
- Pour certains, atteinte sensitive associée



Ailleurs en Europe

Outbreak of enterovirus D68 of the new B3 lineage in Stockholm, Sweden, August to September 2016

#Dyrelid¹, #Crabbe¹, #Rammus¹, #Eklund¹, #E Ramona¹, #J Lohander¹, #P Bauer¹, #B Rodius¹, #Bretzer-Ostlund¹, #Libert¹

EUROPEAN COLLABORATION MEETING ON ENTEROVIRUS D68 AND ACUTE FLACCID MYELITIS

10/12/2016, EV D68

Scottish cases of AFM

5 cases of AFM associated with Enterovirus D68 in Scotland (Edinburgh region), Sept/Oct. <6y old, no medical history
Two were found with nasopharyngeal aspirate, not with regular throat swab.
Max 5 days after prodromal phase weakness progressive in ~2 days
All upper limb-lower limb, All proximal-distal, All truncal weakness



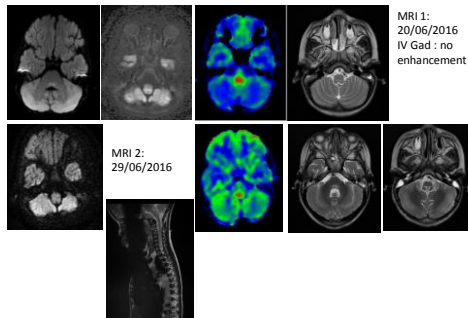
Physiopathologie : EV D68

- Vidéo : mouse model

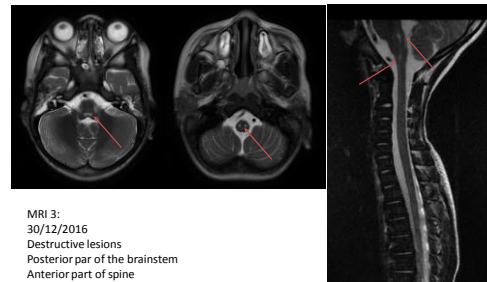


Ong PlasPathogen 2017

Myocarditis + rhombencephalitis 1/ Acute phase



Myocarditis + rhombencephalitis 2/ Chronic phase



Pathophysiology: Is EV-D68 the 'ideal' culprit??

	n	Identified Enterovirus types
Poor outcome	8	
Rhombencephalomyelitis associated with myocarditis (prolonged ventilatory support)	2	EV-A71CE (n=2)
Polio-like syndromes	6	EV-A71CE, EV-A71CE, EV-D68, non-Sygalie IV, CV-B5, CV-A16
Favorable outcome	14	
Isolated cerebellitis	4	HRV-A21, HRV-C34, HRV-B48, EV-HP, HRV, CV-A45
Rhombencephalitis	4	EV-D68 + CV-A10, EV-A71CE, EV-A71CE + EV-D68, CV-B2
Encephalomyelitis	3	EV-A71CE (n=2), A2 + CV-B2
Isolated Myelitis	1	E-7
Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	2	E-5 + HRV-B, HRV-A

Subgroup Neck (n=22)

Is EV-D68 the 'ideal guilt'??		
Poor outcome	N	Identified Enterovirus types
Rhombencephalomyelitis associated with respiratory (prolonged ventilatory support)	2	EV-A71C1 (n=2)
Polio-like syndrome	6	EV-A71C1, EV-A71C2, EV-D68, non-typable EV, CV-B5, CV-A16
Favorable outcome	14	
Isolated cerebellitis	4	HRV-A21, HRV-C14, non-typable EV or HRV, CV-A6
Rhombencephalitis	4	EV-D68 + CV-A16, EV-A71C1, EV-A71C1 + EV-D68, CV-B2
Encephalomyelitis	3	EV-A71C1 (n=2), CV-A2 + CV-B2
Isolated Myelitis	1	E-7
Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	2	E-5 + HRV-B, HRV-A
Subgroup Necker (n=22)		

Is EV-D68 the 'ideal guilt'??		
Poor outcome	N	Identified Enterovirus types
Rhombencephalomyelitis associated with respiratory (prolonged ventilatory support)	2	EV-A71C1 (n=2)
Polio-like syndrome	6	EV-A71C1, EV-A71C2, EV-D68, non-typable EV, CV-B5, CV-A16
Favorable outcome	14	
Isolated cerebellitis	4	HRV-A21, HRV-C14, non-typable EV or HRV, CV-A6
Rhombencephalitis	4	EV-D68 + CV-A16, EV-A71C1, EV-A71C1 + EV-D68, CV-B2
Encephalomyelitis	3	EV-A71C1 (n=2), CV-A2 + CV-B2
Isolated Myelitis	1	E-7
Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	2	E-5 + HRV-B, HRV-A
Subgroup Necker (n=22)		

Pistes thérapeutiques (phase aiguë)

- Destruction directe vs réaction « dysimmune »
- Antiviral?
 - Rôle de la fluoxétine in vitro
 - Autre?
- Immunomodulateur?
 - Bolus corticoïdes
 - IgIV (répétées?)
 - Rituximab
 - Immuno-adsorptions?

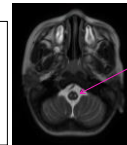
Analogie avec les polyradiculonévrites chroniques?

- Traitement des patients polio-like (n=5) par
 - IgIV +/- bolus corticoïdes à la phase aiguë
 - Bolus mensuels d'IgIV si déficit persistant (6-12 mois)
 - +/- immunosuppresseur : rituximab
- Amélioration lente mais significative!

Analogie avec les polyradiculonévrites chroniques? Formes sévères

Garçon 3 ans
 Myocardite sévère (ECMO)
 Au réveil : tétraplégie flasque + atteinte du tronc cérébral
 Tableau de rhombencéphalomyéloradiculite. Ttt par bolus corticoïdes + IgIV x2.
 Récupération rapide de la motricité périphérique. Atteinte prédominante du tronc : déglutition + respiration
 Trachéotomie + SNG/gastrostomie

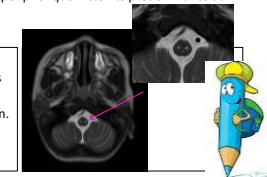
Peu d'amélioration pdt 6 mois.
 Début IgIV mensuels malgré images cavitaires du tronc cérébral
 Autonomie respiratoire + déglutition.
 Décanulation été 2017 (M12)
 Rentrée scolaire 2017!



Analogie avec les polyradiculonévrites chroniques? Formes sévères

Garçon 3 ans
 Myocardite sévère (ECMO)
 Au réveil : tétraplégie flasque + atteinte du tronc cérébral
 Tableau de rhombencéphalomyéloradiculite. Ttt par bolus corticoïdes + IgIV x2.
 Récupération rapide de la motricité périphérique. Atteinte prédominante du tronc : déglutition + respiration
 Trachéotomie + SNG/gastrostomie

Peu d'amélioration pdt 6 mois.
 Début IgIV mensuels malgré images cavitaires du tronc cérébral
 Autonomie respiratoire + déglutition.
 Décanulation été 2017 (M12)
 Rentrée scolaire 2017!



Analogie avec les polyradiculonévrites chroniques? Formes sévères

Fille 4 ans

Myocardite sévère (ECMO)

Au réveil : tétraplégie flasque + atteinte du tronc cérébral

Tableau de rhombencéphalomyéloradiculite. Ttt par bolus corticoïdes + IgIV x2.

Récupération rapide de la motricité périphérique. Atteinte prédominante du

tronc : déglutition + respiration

Trachéotomie + SNG/gastrostomie

Peu d'amélioration pdt 6 mois.

Début IgIV mensuels

Autonomie respiratoire + déglutition.

Décanulation été 2017 (M11)

Rentrée scolaire 2017!

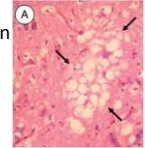


2017 et après?

- Pas de cas déclaré en 2017?
- Cas sévères tous les 2 ans, les années paires...
- 2018??

Messages

- Signes de gravité des encéphalites
- Encéphalite = prélèvements LCR, sang
(ET selles + pvts rhino-pharyngés)
- Thérapeutique agressive? Inflammation vs destruction?
- A renouveler type pathologie inflammatoire subaiguë? (PRNC like?)
- Sérotypes différents : facteurs de susceptibilité de l'hôte?



J Neuropathol Exp Neurol, 2008

Merci à tous!



Kossorotoff M, Aubart M, Moulin F, Desguerre I, Githiaux C (Necker) / Bassi C (Santé Publique France) / Schuffenecker I (CNR Enterovirus Lyon) / Rambaud J (Trousseau) / Bridier A (Garches) / Renaldo F, Doziers B., Desnous B, Gaschignard J., Basmaci R. (R Debré) / De Salins M., Deiva K. (KB) / Decobert, Gobet (Orsay) / Farbos S. (Bayonne) / Lafon M E (Bordeaux) / Alegret S (Chambéry) / Evie Marius Leprince, Chouchane M (Dijon) / Merlin E (Clermont-Ferrand) / Chapoutot AG (Lille) / Hees L (Lyon) / Govindoorazoo S (Montluçon) / Bru M (Nantes) / Tirel O (Rennes) / Labarre A (Rouen) / Rollier P (St Brieuc) / Mazzola L, Cantais A (St Etienne) / Abi Warde MT (Strasbourg) / Cheuret E (Toulouse) / (Valence) / Langevin L (Villefranche) / Antona D (Santé Publique France)/ etc.