

Surveillance des entérovirus en France, 2001-2003

Sources : Réseau de surveillance des entérovirus (RSE), Centre national de référence (CNR) des entérovirus et Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris

Synthèse réalisée par : Denise Antona, Institut de veille sanitaire ; Jean-Jacques Chomel et Bruno Lina, CNR des entérovirus

Mots-clés : poliovirus, entérovirus, réseau de surveillance

Courriel : d.antona@invs.sante.fr

Les points essentiels

- Dernier cas de poliomyélite autochtone en 1989, dernier cas importé en 1995.
- Renforcement de la surveillance de la circulation des entérovirus interhumaine et dans l'environnement depuis l'année 2000. Entre 2001 et 2003, aucun poliovirus «sauvage» n'a été détecté.
- 10 principaux entérovirus non polio : ECHOvirus 11, 6, 9, 30, 5 et 4, et les Coxsackievirus B5, B1, B3 et B4.
- Parmi les infections à entérovirus diagnostiquées, la forme cérébro-méningée est la plus fréquente (59 %) .

1. Objectifs, modalités et qualités du système de surveillance

Dans le contexte du plan d'éradication de la poliomyélite, la surveillance des entérovirus comporte deux axes : détection des éventuels cas de poliomyélite importés et surveillance de la circulation des entérovirus non polio chez l'homme, mais aussi dans l'environnement.

1.1 La poliomyélite

En France, la surveillance de la poliomyélite repose tout d'abord sur la déclaration obligatoire des cas, renforcée en 2003, avec la déclaration de tout isolement de poliovirus «sauvage» ou dérivé d'une souche vaccinale. Le signalement doit se faire dès le stade de suspicion.

Le dernier cas de poliomyélite autochtone remonte à 1989 et le dernier cas importé en 1995 (figure 1). Ces deux cas concernaient des adultes. Le dernier isolement de poliovirus «sauvage» chez un sujet n'ayant pas voyagé récemment remonte aussi à 1989 [1,2]. Ces données confirment que la circulation des poliovirus «sauvages» est actuellement interrompue en France. L'élimination de la poliomyélite de la région Europe de l'OMS a été certifiée le 21 juin 2002.

Toutefois, l'exemple de la Bulgarie où, au cours du premier semestre 2001, 2 cas de poliomyélite dus à une même souche de poliovirus «sauvage» de type 1 importée d'Inde ont été notifiés au sein d'une population tsigane non vaccinée [3], doit inciter à la vigilance vis à vis d'une possible réintroduction de poliovirus sauvage. Ce d'autant plus que persistent des foyers endémiques dans les pays en voie de développement et/ou en

guerre. Au 1^{er} janvier 2004, seuls 6 pays restaient endémiques pour la poliomyélite : l'Inde, le Pakistan, l'Afghanistan, l'Egypte, le Niger et le Nigeria [4]), mais depuis dans 6 pays la transmission endémique s'est rétablie : il s'agit du Burkina Faso, de la République Centrafricaine, du Tchad, de la Côte d'Ivoire, du Mali et du Soudan (données OMS, avril 2005).

Ainsi, la maladie étant devenue exceptionnelle, le diagnostic peut n'être fait qu'au stade de séquelles, si le patient n'est pas vu par un médecin capable d'évoquer rapidement le diagnostic de poliomyélite antérieure aigue.

La Commission nationale de certification de l'élimination de la poliomyélite a établi un plan d'action en 1998, révisé en 2000 [5]. Ce plan comporte :

- le respect du calendrier vaccinal à tout âge avec en particulier le respect des rappels tous les 10 ans chez les adultes, avec évaluation en routine de la couverture vaccinale,
- la déclaration obligatoire des cas, avec sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé concernant le signalement immédiat des cas suspects de poliomyélite et des isolements de poliovirus,
- le renforcement de la surveillance de la circulation des entérovirus dans la population
- la surveillance de la circulation des entérovirus dans l'environnement : surveillance des eaux d'égouts avant décontamination par le Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris (LHVP), et après décontamination par le Laboratoire santé environnement hygiène de Lyon (LSEH).

1.2 Les entérovirus

Le Centre national de référence (CNR) a organisé depuis 1996 un réseau de surveillance, le Groupe des entérovirologues français (GEF). Ce réseau de laboratoires hospitaliers (CHU) comportant des biologistes ayant des compétences reconnues dans le cadre du diagnostic des infections à entérovirus (maîtrise des techniques de culture et des techniques moléculaires pour le diagnostic des infections à entérovirus) a été renforcé en 2000 avec l'aide de l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin de constituer un nouveau réseau plus étendu intitulé Réseau de surveillance des entérovirus (RSE) incorporant des laboratoires de CHU ou de CHG qui sont capables de faire le diagnostic des infections à entérovirus. Ce réseau comporte, au 1^{er} janvier 2004, 26 laboratoires volontaires, répartis sur le territoire métropolitain (figure 2). La coordination de ce réseau est assurée sur le plan biologique par le CNR des entérovirus (CNR) et sur le plan épidémiologique par l'InVS.

L'ensemble des informations colligées comporte le nombre et le type de prélèvements reçus pour le diagnostic d'une infection à entérovirus, ainsi que le nombre de prélèvements positifs par type d'échantillon. Entre 2001 et 2003, ce réseau a recueilli des informations sur 113 098 prélèvements dont 23 319 LCR, 27 046 selles et 41277 prélèvements rhinopharyngés (tableau 1). Ce recueil a augmenté au cours du temps puisqu'en 2001, 31446 prélèvements avaient été analysés et 43 651 en 2003. La représentativité géographique du réseau est satisfaisante, à l'exception d'une quasi absence d'information provenant de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, depuis la mise en place de ce réseau.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1 Poliovirus

De 2001 à 2003, aucun cas clinique suspect de poliomyélite n'a été signalé, ni aucun poliovirus «sauvage» n'a été détecté dans les échantillons biologiques d'origine humaine testés. Sur l'ensemble des 27 046 selles analysées sur cette période, deux poliovirus vaccinaux ont été retrouvés, soit un poliovirus Sabin de type 3 en 2002 détecté chez un enfant de 4 mois, originaire d'Algérie et qui avait été vacciné par 2 doses de vaccin OPV, et le second de type 1 détecté en 2003 chez un enfant de 8 jours, originaire du Maroc (où est utilisé le vaccin polio oral), lors d'un bilan systématique à l'arrivée en France, sans contexte clinique particulier.

En ce qui concerne la surveillance de la circulation des entérovirus dans l'environnement, les prélèvements sont effectués par le Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris (LHVP) à partir des eaux et boues de stations d'épuration. Chaque année, le LHVP adresse au CNR des souches d'entérovirus à identifier (168 en 2001, 218 en 2002 et 252 en 2003). Parmi ces souches, certaines ont été identifiées comme des poliovirus Sabin-like (1 de type 1 en 2001 et de 3 souches de type 2 en 2003) en utilisant à la fois les méthodes immunologiques classiques et les méthodes moléculaires par séquençage de la région 5' non codante et de la région de la capsid VP1. Depuis 1997, toutes les souches de poliovirus identifiées par le CNR ont été confirmées par le Centre européen de référence de la poliomyélite (Dr Sabine Diedrich, RKI -Berlin-Allemagne), centre auquel elles sont systématiquement adressées. De plus le CNR est soumis à un contrôle annuel de son savoir faire en matière d'identification de poliovirus et d'entérovirus non polio (Europroficiency test). Depuis 5 ans, le score du CNR a été de 100 %.

2.2 Entérovirus non polio

Au cours de la période 2001-2003, parmi les 113 098 prélèvements analysés par le RSE, 4 311 (3.8 %) ont été retrouvés positifs pour un entérovirus chez 4 043 patients, certains patients ayant eu différents prélèvements positifs. Au cours de ces 3 années, en l'absence de contexte épidémique, on observe une augmentation estivale du nombre des cas (pic autour de la 27^e semaine), avec une diminution lente du nombre de cas au cours de l'automne (figure 3).

La répartition des patients par classe d'âge (âge connu pour 4 040 patients) est la suivante : 1 584 patients de moins de 1 an (39 %), 798 de 1-4 ans (20 %), 826 de 5-14 ans (21 %), 209 de 15 ans à 24 ans (5 %), 466 de 25 à 49 ans (11 %) et 153 de plus de 50 ans (4 %). La distribution des cas selon le sexe montre une prédominance masculine avec un sexe ratio à 1,5 (2 373 hommes/ 1 601 femmes).

Le contexte clinique était connu pour 24 97 de ces patients (62 %). La symptomatologie cérébro-méningée a dominé (59,3 %, n= 1 481), avec 57 % des patients (n=1 423) présentant une méningite ou un syndrome méningé, 1 % une encéphalite (n=26), et 1,3 % un coma, une convulsion ou syndrome cérébelleux (n=32). Les autres symptomatologies étaient digestives, neuromusculaires, respiratoires, cardiaques. Il a aussi été observé des syndromes pied-main-bouche. Le tableau 2 présente la répartition de ces formes cliniques en fonction de l'âge pour ces 2 497 patients.

Sur les 4 043 patients chez lesquels un entérovirus a été retrouvé, 2 018 n'ont pas pu bénéficier de typage de l'entérovirus (50 %), et 942 (23,3 %) ont été typés non polio, sans autre caractérisation. Pour les 1 081 entérovirus qui ont été caractérisés, de nombreux sérotypes différents ont été identifiés (tableau 3).

Les 10 principaux entérovirus non polio ayant circulé chez l'homme au cours de ces 3 années sont les ECHOvirus 11, 6, 9, 30, 5 et 4, et les coxsackie B5, B1, B3 et B4. Des différences entre les sérotypes circulant au cours de chacune des années ont été observées comme le montre le tableau 3. Ainsi par ordre de fréquence décroissant, en 2003 ont circulé : CVB5, ECHOvirus 9, CVB1, ECHOvirus 7, CVB3, ECHOvirus 4, CVB4, et les ECHOvirus 11, 25 et 6.

3. Discussion - conclusion

De 2001 à 2003, le réseau RSE a permis une surveillance étroite des infections à entérovirus et parmi eux, les poliovirus. Aucun poliovirus «sauvage» n'a été détecté au cours de ces 3 années, 2 poliovirus vaccinaux importés ont été identifiés. Le CNR caractérise chaque souche de virus polio identifiée par les techniques classiques puis par séquençage des régions 5' non codante et VP1.

Le réseau retrouve la saisonnalité de la circulation des entérovirus avec une recrudescence estivale des cas, sur un mode non épidémique toutefois. Les 10 principaux entérovirus non polio ayant circulé chez l'homme, de façon fluctuante au cours de ces 3 années, sont les ECHOvirus 11, 6, 9, 30, 5 et 4, et les coxsackievirus B5, B1, B3 et B4. Les techniques de PCR utilisées ne permettent pas actuellement de différencier les entérovirus non polio des poliovirus en première intention, ce qui explique que près de la moitié des prélèvements du RSE n'ont pu bénéficier de cette différenciation.

Pour pallier ce problème, deux stratégies sont possibles : (i) obtenir un prélèvement de gorge ou de selle en plus du LCR chez les patients suspects de méningite à entérovirus afin d'isoler le virus dans ces prélèvements dit 'périphériques', ou (ii) faire une seconde PCR spécifique polio sur chaque LCR positif en PCR entérovirus. C'est actuellement la première option qui a été choisie car la plus adaptée à la fois au terrain et aux contraintes financières. Le CNR évalue actuellement une technique PCR entérovirus aussi sensible que celle couramment utilisée, mais qui permettrait aussi l'identification génotypique des entérovirus détectés dans le LCR.

Le CNR continuera d'analyser des échantillons issus de l'environnement en collaboration avec le LHVP et le LSEH. En outre, en collaboration avec IFREMER et l'Afssa (Dr E. Dubois) la surveillance de la circulation des entérovirus dans l'eau de mer via les crustacées a pu être développée par le CNR [6]. Cette surveillance environnementale permet de compléter la surveillance clinique et l'ensemble donne un bon reflet de la circulation des entérovirus en France.

Depuis la mise en place du RSE, les laboratoires ont participé de façon régulière et le nombre élevé de prélèvements analysés permet d'attester de la capacité des laboratoires de virologie à surveiller la circulation des entérovirus et à rapporter l'éventuelle présence de poliovirus («sauvage», Sabin ou dérivé d'un polio Sabin). Il est cependant nécessaire de renforcer les capacités du système à détecter l'éventuelle importation de poliovirus «sauvage» en provenance d'une zone d'endémie en améliorant le pourcentage de prélèvements positifs pour un entérovirus pour lesquels une différenciation polio/non polio est effectuée. La représentativité géographique du RSE s'est améliorée au cours du temps, toutefois l'information provenant de la région Paca a

fait défaut depuis la mise en place du réseau. En 2004, le laboratoire de virologie du CHU de Nice a commencé à participer activement à cette surveillance ce qui nous permettra d'avoir une meilleure appréciation de la circulation des entérovirus dans cette région. L'absence de données en provenance de la région de Marseille est regrettable, et ce d'autant plus que, du fait de leurs caractéristiques géographiques Marseille et la région PACA, font partie des zones les plus à risque de réintroduction du poliovirus «sauvage» en France.

4. Références

1. Guérin N, Lequelléc-Nathan M, Rebiere I, Dubrou S, Aymard M. Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France. BEH 1997; 12 :51-3.
2. Antona D. L'éradication des maladies infectieuses : l'exemple de la poliomyélite. Médecine/Sciences 2002;18:55-61.
3. Schrope M. Plans to eradicate polio hit by virus outbreak in Bulgaria. Nature 2001; 411 :405.
4. Heymann D, Aylward B. Eradicating polio. N Engl J Med 2004; 351(13):1275-77.
5. Plan d'action de la commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite : actualisation du plan d'action de juin 1998. Conduite à tenir devant un cas de polio suspect ou confirmé ou devant un isolement de poliovirus. Bull Epidemio Hebd, 2000; 46-47 : 201-8.
6. Dubois E, Merle G, Roquier C, Trompette A, Le Guyader F, Crucièrè C, Chomel JJ. Diversity of enterovirus sequences detected in oysters by RT-nested PCR. Int J Food Microbiol. 2004; 92,35-43.

Remerciements

Nous tenons à remercier très chaleureusement les équipes des laboratoires de virologie participant au RSE à : Amiens (D Hecquet, G Duverlie), Angers (B Carbonnelle, S Kouyoumdjian), Besançon (G Herbein, A Coaquette), Bordeaux (H Fleury, ME Lafon, AC Jouvencel) Brest (B Picard, MC Legrand), Caen (F Freymuth, J Petitjean), Clermont Ferrand (H Peigue-Lafeuille ; C Henquell), Grenoble (JM Seigneurin, B Gratacap), Kremlin-Bicêtre (P Nordmann, I Bouillery, C Pallier), Le Havre (A Morel), Lille (P Wattre, D Hober, A De Wilde), Limoges (F Denis, C Venot), Lyon (JJ Chomel, B Lina, Nicolas Lévêque, Danièle Thouvenot), Montpellier (M Segondy), Nantes (S Billaudel, M Coste-Burel), Nice (A Caramella, J.C Lefebvre), Poitiers (G Agius, A Bourgoïn), Reims (C de Champs, J Carquin, L Andreoletti), Rouen (F Simon, C Buffet-Janvresse, I Mendel), St Etienne (B Pozzetto, S Omar), Strasbourg (JP Gut, F Stoll Keller), Thionville (C Delamare, F Hussenet), Toulouse (J Puel, C Mengelle), Paris – St-Louis (PH Lagrange, C Scieux), Paris – St-Vincent-de-Paul (P Lebon), Paris – Val-de-Grâce (E Nicand, J Maslin, R Teyssou).

Figure 1 - La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1951 à 2003

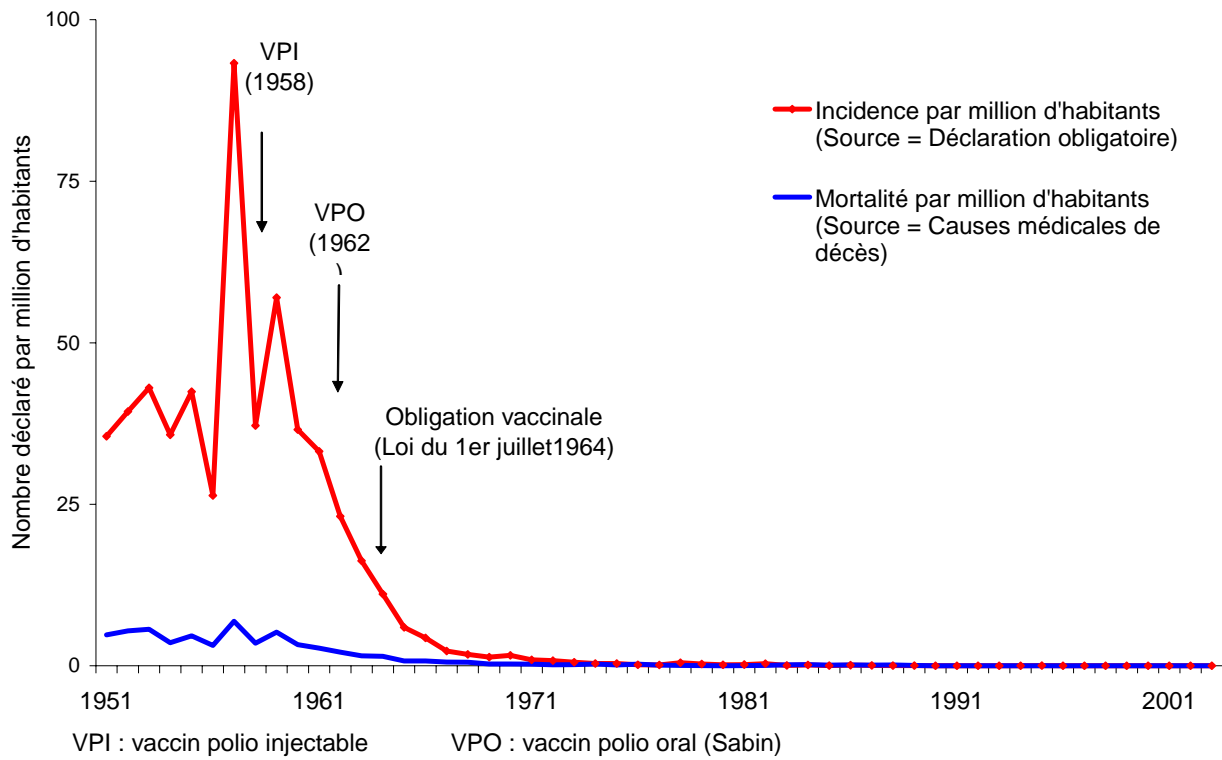


Figure 2 - Répartition géographique des laboratoires du réseau de surveillance des entérovirus au 1^{er} janvier 2004

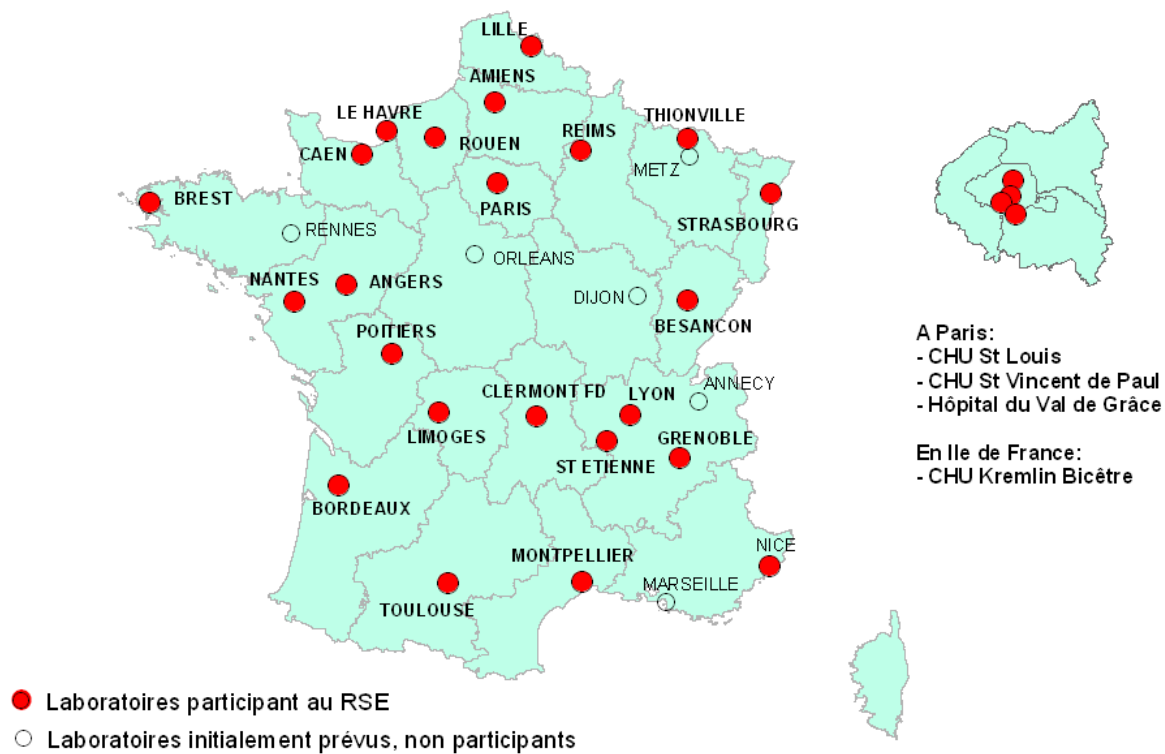


Figure 3 - Entérovirus : patients avec au moins un prélèvement positif, distribution des cas par semaine (moyennes mobiles), réseau de surveillance des entérovirus, France, 2001-2003

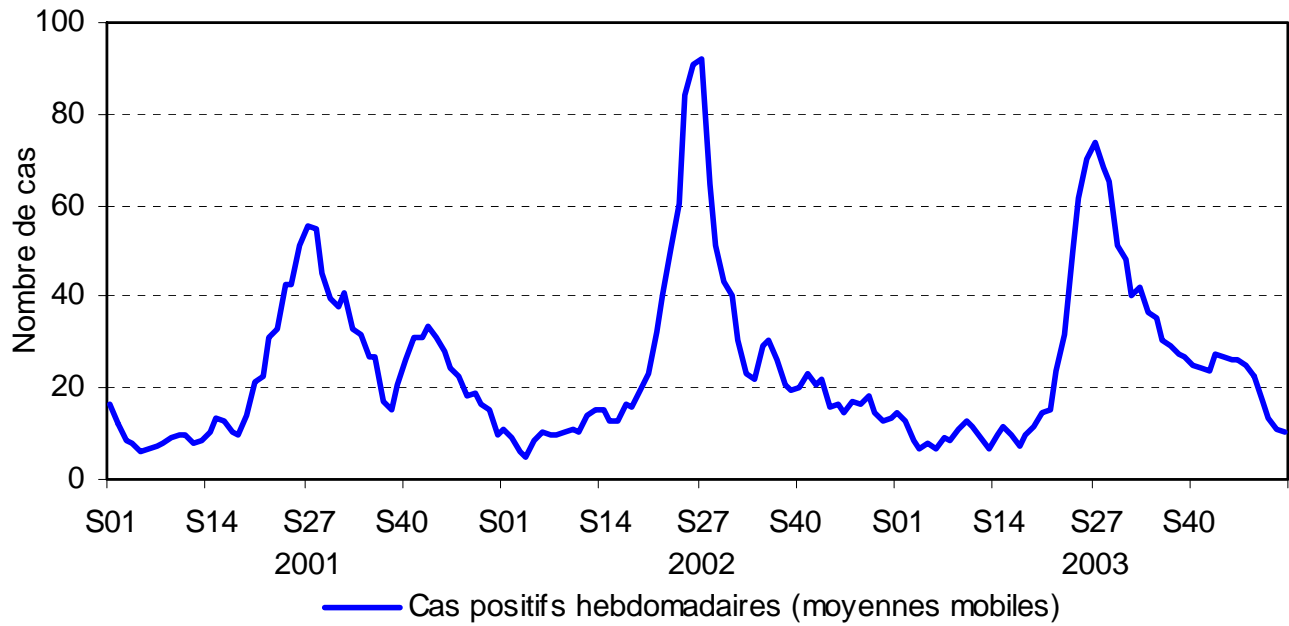


Tableau 1 - Recherches d'entérovirus réalisées par le RSE, France, 2001- 2003 : répartition des types de prélèvements par classes d'âge

Nature du prélèvement	Classes d'âge des patients prélevés							Total
	< 1 an	1- 4 ans	5-14 ans	15- 24 ans	25- 49 ans	≥ 50 ans	Inconnu e	
LCR	3 788 12,6 %	16 94 7,7 %	1 844 13,8 %	1 193 5,5 %	3 463 15,1 %	4 303 14,2 %	7 034 31,1 %	23 319 100 %
Selles	8 328 34 %	5 718 16,9 %	2 737 11%	759 2,9%	847 4,8%	1 010 5 %	7 647 25,4 %	27 046 100 %
Gorge/voies respiratoires	12 063 28,3 %	8 184 13,9 %	4 086 8,3 %	1 764 4,6 %	4 453 9,8 %	5 425 12,4 %	5 302 28,7 %	41 277 100 %
Sang/sérum	461 4,6 %	633 6,3 %	662 7,2 %	753 8,8 %	2 642 24,9 %	2348 40,7 %	550 7,5 %	8 049 100 %
Autres : (urines, peau, muqueuses, liquide amniotique, biopsies etc.)	2 049 11,8 %	547 3,8 %	694 4,9 %	1 060 8,1 %	3 813 36,1 %	3 191 21,4 %	2 057 13,7 %	13 407 100 %

Tableau 2 - Entérovirus, contexte clinique des prélèvements positifs ; distribution par classes d'âge des patients (n=2497) , RSE, 2001-2003

(Entre parenthèses : proportion des pathologies cérébro-méningées par tranches d'âge)

Clinique	Classe d'âge des patients						Total
	< 1 an	1 à 4 ans	5 à 14 ans	15 à 24 ans	25 à 49 ans	≥ 50 ans	
S. cérébro-méningés	397 (4 2%)	255 (50 %)	448 (83 %)	104 (82 %)	217 (79 %)	60 (62 %)	1 481(59 %)
S. infectieux	334	101	33	8	21	6	503
S. digestifs	113	83	38	5	3	1	243
S. respiratoires	63	40	8	5	2	5	123
S. neuromusculaires	9	3	2	-	10	6	30
S. cardiaques	4	3	1	1	9	11	29
S. pied-main-bouche	6	14	1	-	2	2	25
Autres	19	16	7	4	11	6	63
Total	945	515	538	127	275	97	2 497

Tableau 3 - Identification des entérovirus nonpolio, RSE, France, années 2001-2003 (1 081 patients)

Entérovirus	2001	2002	2003	Total	
ECHO 11	18	115	15	148	13,7 %
ECHO 6	62	74	10	146	13,5 %
CVB5	4	18	59	81	7,5 %
ECHO 9	23	16	40	79	7,3 %
CVB1	1	34	30	65	6,0 %
ECHO 30	44	15	6	65	6,0 %
ECHO 5	4	40	6	50	4,6 %
CVB3	3	25	21	49	4,5 %
ECHO 4	2	23	18	43	4,0 %
CVB4	23	5	15	43	4,0 %
CVA9	8	17	5	30	2,8 %
ECHO 7	4	0	23	27	2,5 %
CVB2	20	0	6	26	2,4 %
ECHO 18	5	17	2	24	2,2 %
ECHO 16	9	8	6	23	2,1 %
ECHO 13	13	4	3	20	1,8 %
Parecho 1	1	12	2	15	1,4 %
ECHO 25	1	4	10	15	1,4 %
ECHO 3	1	10	2	13	1,2 %
ECHO 21	3	3	6	12	1,1 %
ECHO 20	2	4	4	10	0,9 %
ECHO 14	7	1	0	8	0,7 %
CVA24	2	3	3	8	0,7 %
ECHO*	0	0	7	7	0,6 %
CV*	0	0	7	7	0,6 %
ECHO 17	3	1	3	7	0,6 %
EV 71	0	1	5	6	0,5 %
CVA16	2	2	2	6	0,5 %
ECHO 31	3	2	1	6	0,5 %
Autres**	19	9	14	42	
Total	287	464	332	1 081	

* sérologie positive pour Echovirus ou Coxsackievirus sans plus de précision

** chacun des entérovirus identifié comptant pour moins de 0,5% sur le total des 3 années

En rouge : les 10 entérovirus les plus fréquemment retrouvés chaque année et au total.