#### Point d’actualités sur les infections à Enterovirus D68

En 2022, les USA ont signalé une recrudescence des infections respiratoires aiguës et des exacerbations d’asthme en pédiatrie à partir de la semaine 33. Au 20 Septembre, 260 cas d’infections à EV-D68 avaient été répertoriés par le New Vaccine Surveillance Network (NVSN) (4,6% des prélèvements testés depuis Mars 2022) avec une franche augmentation du nombre d’échantillons respiratoires positifs à EV-D68 parmi les échantillons détectés EV/rhino positifs (50% de positivité en semaine 32) (Ma et al., MMWR, 2022). En parallèle, l’évolution du nombre de cas de myélites en semaine 35 se superposait à celle observée en 2018, année marquée par une forte recrudescence des myélites (AFM working group, 2022, <https://acuteflaccidmyelitis.org/>).

**Surveillance des infections à EV-D68**

Depuis 2014, l’EV-D68 a émergé comme un virus significatif à l’origine d’infections respiratoires sévères et de tableaux neurologiques graves. Le potentiel épidémique et la gravité des tableaux neurologiques justifient une surveillance spécifique de l’EV-68 s’appuyant le plus souvent sur les réseaux de surveillance des Enterovirus (RSE) et associée à une notification des cas de myélites selon les pays ou le contexte épidémiologique.

En France, la surveillance des infections à EV-D68 repose sur le génotypage des échantillons respiratoires positifs en EV ou EV/rhinovirus ou le screening spécifique de l’EV-D68 par RT-PCR en temps réel (Poelman *et al.*, 2015), recommandés en cas d’atteintes respiratoires ou neurologiques sévères et en cas d’alerte épidémique. Par ailleurs, une surveillance plus exhaustive est réalisée aux CHU de Lyon et Clermont-Ferrand. La surveillance plus spécifique des atteintes neurologiques sévères s’appuie sur le génotypage des échantillons positifs à EV dans le cadre de la surveillance hospitalière par les laboratoires du RSE sans notification systématique des cas. Pour mémoire, en 2016, suite au signalement par la Catalogne et l’hôpital Necker d’une augmentation inhabituelle d’atteintes neurologiques sévères en pédiatrie, une surveillance renforcée de l’EV-D68 avait été mise en place associée à une notification des cas neurologiques sévères à Santé Publique France. La notification des cas neurologiques sévères n’a pas été reconduite les années suivantes, en l’absence de signalement clinique majeur. Globalement, le nombre de cas d’EV-D68 est largement sous-estimé étant donné que tous les échantillons détectés positifs en EV/rhinovirus ne peuvent pas être génotypés.

**Epidémiologie des infections à EV-D68 de 2016 à 2021, France**

Au total, 514 infections à EV-D68 ont été rapportées par le RSE pour la période 2016-2021. Jusqu’en 2018, les épidémies d’infections à EV-D68 sont survenues sur un mode biennal, comme dans d’autres pays européens et aux USA. Les mesures barrière anti-COVID ont ensuite considérablement ralenti la circulation des EV en 2019 et 2020. Un nouveau pic de circulation d’EV-D68 a été détecté en France à l’automne 2021 à l’instar des autres pays européens (reflet très probable de l’augmentation du réservoir de sujets non immuns et de la levée des mesures barrières). Une surveillance renforcée de l’EV-D68 a été mise en place en Septembre 2021 aux CHU de Lyon et Clermont-Ferrand, associée à une information auprès du RSE et des neuro-pédiatres. Cette surveillance n’a pas été étendue à l’ensemble du territoire national à cause de la surcharge de travail liée à la pandémie COVID.

Les souches d’EV-D68 sont classées en 4 clades A (A1, A2), B (B1 à B3), C et D (D1, D2). Depuis 2016, le clade B3 est prédominant en France et en Europe. La comparaison des souches séquencées depuis 2016 montre une évolution progressive des souches du clade B3 avec circulation de 2 sous-clades prédominants en 2021 (B3-US et B3-EU; Hodcroft et al., 2022). Aucune association entre la sévérité des infections ou la survenue des atteintes neurologiques et le clade n’a été démontrée, à l’heure actuelle.

**Tableau 1. Distribution du nombre de cas et des clades d’EV-D68, 2016-2021**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Année** | **Nb de cas** | **% de souches séquencées** | **Clades identifiés** |
| 2016 | 205 |  | B3 (100%) |
| 2017 | 1 | 100,0% | B3 (100%) |
| 2018 | 85 | 96,5% | B3 (49%) - D1 (51%) |
| 2019 | 26 | 88,5% | B3 (57%) - D1 (43%) |
| 2020 | 26 | 76,9% | B3 (80%) - D1 (20%) |
| 2021 | 171 | 85,4% | B3 (100%) |

Au cours de la période 2016-2021, dans le cadre de la surveillance hospitalière des infections à EV, 80 à 92,6% des patients avec une infection à EV-D68 avaient été hospitalisés, dont 18,3 à 24,7% en réanimation.

Une prédominance de tableaux respiratoires a été observée aussi bien chez l’enfant que chez l’adulte (84% des patients). En pédiatrie, les tableaux d’asthme et de bronchiolite étaient prépondérants comme décrits au cours de la surveillance renforcée mise en place en 2014 (Schuffenecker *et al.,* 2016). Chez l’adulte, les tableaux prépondérants étaient des tableaux de pneumopathie hypoxémiante ou de bronchite (dont des exacerbations de broncho-pneumopathie obstructive (BPCO).

Trente-trois enfants (8,4%) ont présenté des signes neurologiques. Une dizaine de patients ont présenté des atteintes neurologiques inflammatoires sévères avec déficit moteur sévère ou paralysie flasque d’un à 4 membres associé(e) à une détresse majeure ayant requis une ventilation invasive. Au moins 6 d’entre eux présentaient des séquelles motrices et une dysautonomie ventilatoire en sortie d’hospitalisation et à distance. Ces atteintes neuro-inflammatoires associées à l’EV-D68 sont très probablement sous-estimées du fait : 1/ de leur caractérisation récente; 2/de la difficulté d’interprétation et du manque de sensibilité des IRM ; 3/ de l’absence de recherche des EV dans les prélèvements utiles au diagnostic (notamment respiratoires) précocement dans l’histoire de la maladie et de l’absence de génotypage des échantillons respiratoires positifs en EV/rhinovirus.

**Situation épidémiologique actuelle - 2022 : le retour ?**

En France, depuis l’alerte lancée par les USA, un screening renforcé a été mis en place au CHU de Lyon (screening de tous les échantillons respiratoires prélevés chez les enfants de moins de 10 ans) et de Clermont-Ferrand (typage de tous les échantillons détectés positifs en EV/rhino) en vue d’une évaluation initiale du niveau de circulation de l’EV-D68. Au total, 30 cas ont été détectés depuis le 19 Août (CHU Lyon : 24 cas ; CHU Nantes : 3 cas ; CHU Clermont-Ferrand : 2 cas ; CHU Rennes : 1 cas ; 29 cas pédiatriques dont 18 chez des enfants de moins de 5 ans) avec 6,1 à 6,7% d’échantillons positifs en EV-D68 depuis la semaine 37 au CHU de Lyon (Figure I ; 698 échantillons respiratoires testés). Sur 28 cas documentés, les tableaux respiratoires étaient prédominants (n=24, soit 86%, dont 13 tableaux d’asthme ou de dyspnée sifflante, 5 pneumopathies (dont 3 oxygéno-requérantes), 4 tableaux ORL hauts, une bronchiolite et une détresse respiratoire grave chez une jeune femme de 32 ans ayant requis une mise sous ECMO). Deux patients ont présenté des signes neurologiques (un tableau de convulsions tonico-cloniques généralisées fébriles et un cas d’épilepsie partielle débutante déclenchée par l’infection à EV-D68). Sept (23%) patients ont été hospitalisés en réanimation. D’après les séquences disponibles (dont 2 génomes complets), tous les EV-D68 détectés (n=21) appartiennent au clade B3 et montrent 98-99% d’homologie avec les souches d’EV-D68 détectées à Clermont-Ferrand et Lyon en 2021.

Il est encore tôt à ce stade (les pics de circulation sont le plus souvent observés entre les semaines 44 et 48) pour prédire l’évolution de la circulation de l’EV-D68 en France Métropolitaine, d’autant qu’elle est certainement sous-estimée. Toutefois, nous pensons qu’il serait intéressant de mettre en place un génotypage plus exhaustif des échantillons respiratoires positifs en EV/rhinovirus pour tous les patients hospitalisés en soins continus ou réanimation, ainsi que ceux des enfants présentant des atteintes neurologiques (service de neuro-pédiatrie notamment) sur une période ciblée (S37 à S52) afin d’évaluer l’impact de l’EV-D68 et d’éventuels autres EV dans des tableaux respiratoires ou neurologiques sévères.

En Europe, 8 pays rapportent à ce jour des cas d’infections à EV-D68 (Danemark, Espagne, Finlande, France, Italie, Pays-Bas, Pays de Galles, Suède) sans ascension majeure des cas. Six cas de myélite aiguë flasque ont été rapportés (Autriche (n=2) ; France (n=2) ; Italie (n=1) ; Pays-Bas (n=1)). Deux cas sont associés à une infection à EV-D68 et un cas à une infection à EV-71 c1.

**Tableau 1 –** Nb de cas d’infections à EV-D68 détectés par le RSE, 2022, semaines 31-40

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Semaine** | **S31** | **S32** | **S33** | **S34** | **S35** | **S36** | **S37** | **S38** | **S39** | **S40** |
| **Nb échantillons positifs en PCR EV-D68** | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 6 | 6 | 8 | 5 |

**Figure 1**. Distribution hebdomadaire de la proportion d’échantillons respiratoires positifs à EV/Rhinovirus et à EV-D68, Semaines 31 à 40, CHU de Lyon

**Cas particuliers des atteintes neurologiques sévères à EV-D68**

Suite à la ré-émergence de l’EV-D68 en 2014 aux Etats-Unis, une entité clinico-radiologique proche de la poliomyélite a été caractérisée, associant déficit moteur et/ou paralysie d’un ou plusieurs membres (affectant plus fréquemment les membres supérieurs) et lésions de myélite à l’IRM (affectant principalement la substance grise centrale au niveau cervical et/ou thoracique). La myélite peut être associée à une atteinte des centres bulbaires et/ou des nerfs crâniens (lien site Web vers point spécifique sur infections EV-D68 du 15/11/2018). Une infection respiratoire haute ou basse et/ou des signes digestifs sont fréquemment retrouvés dans l’histoire de la maladie.

Le liquide cérébrospinal est très souvent négatif pour la recherche d’EV et il est nécessaire de collecter des échantillons respiratoires et de selles le plus précocement possible (dans l’idéal en même temps que la ponction lombaire) pour éliminer une infection à EV. En cas de positivité, le génotypage est recommandé pour distinguer les poliovirus des EV non poliomyélitiques et identifier le type d’EV responsable.

**Références**

Benschop et al. Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021. Euro Surveill 2021 Nov;26(45):2100998. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2100998

Hodcroft et al. Evolution, geographic spreading, and demographic distribution of EV-D68. Plos Pathogens 2022 18(5):e1010515

Ma et al. Increase in acute respiratory illnesses among children and adolescents associated with rhinoviruses and enteroviruses, including enterovirus D68\_ USA, July-Sept 2022. MMWR 2022 71(40) :1265-70

Poelman et al. [European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364237) Journal of Clinical Virology, 2015 Oct;71:1-9. doi: 10.1016/j.jcv.2015.07.296. Epub 2015 Jul 26.

Schuffenecker et al. [Epidemiological and clinical characteristics of patients infected with enterovirus D68, France, July to December 2014.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195770) Euro Surveill. 2016 May 12;21(19). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.19.30226. PMID: 27195770

<https://acuteflaccidmyelitis.org/>