

Une épidémie d'entérovirus 71 à Taïwan : que peut-on en apprendre ?

Membre de la famille des picornavirus, à laquelle appartiennent aussi les poliovirus et les coxsackievirus A et B, l'entérovirus 71 a été parmi les premiers de ces virus à être désigné par un numéro correspondant à l'ordre chronologique de son identification. Depuis la description princeps en 1969, de nombreux cas sporadiques et au moins 12 épidémies dues à cet entérovirus 71, de gravité extrêmement variable, ont été décrits dans différentes parties du monde. De nombreux cas sont presque asymptomatiques et des signes relativement bénins caractérisent la majorité des cas : lésions bulleuses des mains, des pieds, de la muqueuse buccale, angine herpétique, diarrhée quelquefois. La guérison spontanée est sûrement l'évolution la plus fréquente. Des complications plus graves, diversement associées, ont toutefois été décrites. Elles touchent au premier chef le système nerveux central, le plus souvent sous la forme d'encéphalite aseptique, mais on décrit aussi des myocardites, des péricardites, parfois des œdèmes et des hémorragies pulmonaires. Au moins trois épidémies sévères comportant des cas graves, parfois mortels, ont été recensées, en Bulgarie en 1975, en Hongrie en 1978, et en Malaisie en 1997. A Taïwan, des épidémies saisonnières de faible diffusion s'étaient produites en 1980 et 1986, et des cas sporadiques sont identifiés chaque année. La description récente d'une épidémie prolongée, récurrente et grave, étalée sur plusieurs mois en 1998, dépasse en envergure toutes les précédentes [1]. Son intérêt vient à la fois de la qualité de l'étude à laquelle elle a donné lieu, l'étude épidémiologique en particulier, mais aussi des questions que posent des

développements cliniques jusqu'à présent relativement inédits. La récurrence à Taïwan d'infections par divers entérovirus avait motivé la mise en œuvre de mesures de santé publique, essais de vaccination et organisation d'un système de praticiens « sentinelles ». L'épidémie de 1998, du fait de sa gravité, du nombre de patients hospitalisés et de décès qu'elle a entraînés, a justifié un effort particulier de reconstruction épidémiologique [2]. A Taïwan, les médecins sentinelles sont au nombre de 850, répartis dans 22 villes de l'ensemble du pays. Ils doivent signaler toutes les semaines aux autorités de santé les cas suspects de pathologie infectieuse parmi leur clientèle ambulatoire. Cette clientèle est estimée à 8,7 % de la population totale de l'île, et la répartition de l'enquête reflète donc assez bien l'état sanitaire de la population. Orientée initialement vers d'autres infections, surtout respiratoires, l'enquête a inclus en majorité, à partir du 3 mars 1998, des sujets présentant une symptomatologie typique d'infection due à l'entérovirus 71. Les informations ainsi obtenues ont été centralisées dans 14 hôpitaux universitaires et 54 hôpitaux régionaux, et finalement transmises aux services centraux de santé. Le bilan clinique comportait en premier lieu la description des lésions vésiculaires classiques des mains, des pieds et de la muqueuse buccale. Les symptômes justifiant une hospitalisation ont été une fièvre dépassant 38 °C, des vomissements, mais surtout l'existence de complications, neurologiques (encéphalite ou paralysie flasque), ou cardiopulmonaires (myocardite, œdème ou hémorragie pulmonaire). L'évolution de l'épidémie a été biphasique : 98 004 cas ont

d'abord été rapportés entre le 29 mars et le 27 décembre 1998, avec un pic de 15 758 cas pendant la première semaine de juin ; une deuxième vague, moins importante et plus régionale dans le sud du pays, a touché 24 166 personnes avec un pic de 3 177 cas la première semaine d'octobre. Ce sont au total 129 106 cas qui ont été recensés dans l'année (figure 1A). En considérant que le système des sentinelles couvre 8,7 % de la population, on peut supposer que, dans l'ensemble du pays, le nombre de cas a été beaucoup plus élevé (1 483 977).

A côté de cette évaluation générale, incluant tous les cas recensés, les cas mortels ou ceux considérés comme graves ont été aussi étudiés. Leur évolution dans le temps est sensiblement la même que celle de l'ensemble de l'épidémie, saisonnière avec deux pics, majeur en juin et moins important en octobre (figure 1B). On recense au total 405 formes sévères, dont 78 ont été mortelles, de distribution géographique sensiblement homogène. Un point important reste, cependant, la gravité observée chez les enfants de moins d'un an, dont 314 sur 393 (80 %) ont dû être hospitalisés. Le risque de létalité semble également majeur chez les petits enfants : 6 sur 38 avant 6 mois, mais surtout 25 sur 58 entre 6 mois et un an (43 %, $p < 0,01$). Des complications sévères, en particulier des œdèmes pulmonaires parfois hémorragiques, ont été observées dès les premières heures, suivies d'une évolution fatale rapide. Différentes interprétations physiopathologiques ont été évoquées, lésions neurologiques bulbaires, choc septique induisant une fuite capillaire, sensibilisation à des infections entérovirales anté-

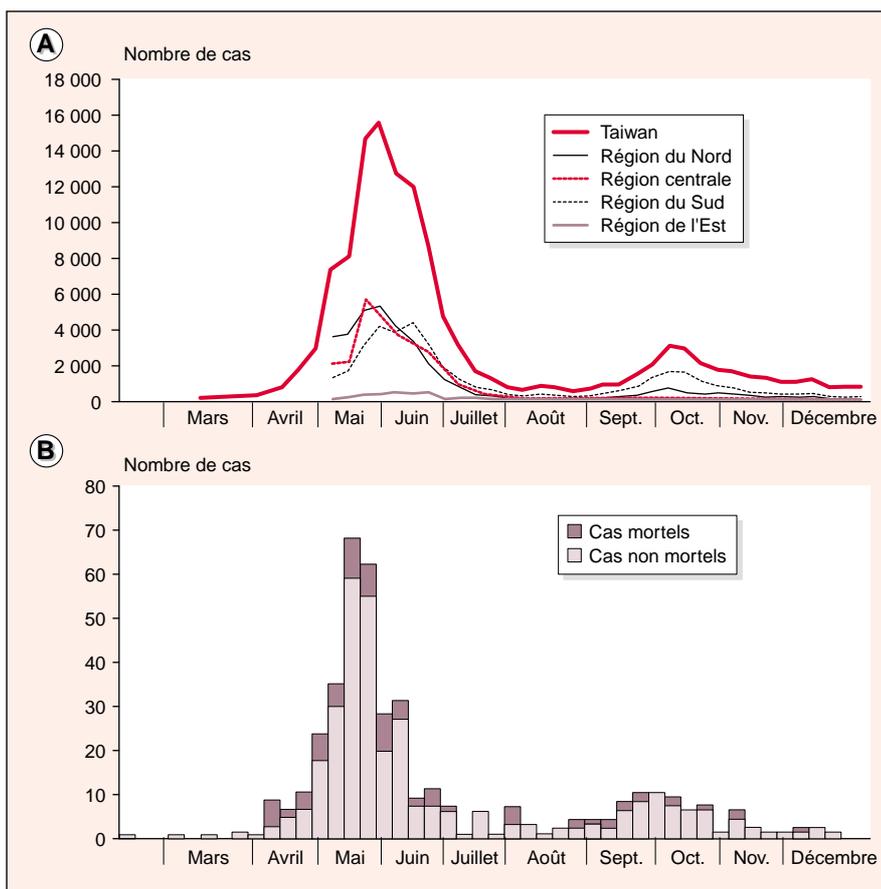


Figure 1. **Représentation graphique des cas d'infections à entérovirus 71 recensés à Taïwan au cours de l'année 1998.** A. Recensement de tous les cas signalés par les médecins « sentinelles », avec leur répartition dans les différentes provinces. B. Recensement des formes graves, avec la proportion de celles qui ont été létales.

rieures... La même incidence de formes graves chez le petit enfant existait en fait déjà au cours de l'épidémie de Malaisie. Aucun facteur spécifique de risque de sévérité n'a cependant pu être identifié. Des études d'identification virale ont été menées majoritairement sur des sujets hospitalisés (669) mais aussi sur des malades ambulatoires (113) dans deux centres situés respectivement dans le nord et le sud de l'île. Elles ont permis d'identifier 469 cas d'entérovirus 71 et 226 cas de coxsackievirus A 16, la prédominance de l'entérovirus 71 s'avérant nettement supérieure chez les sujets hospitalisés par rapports aux sujets ambulatoires. Chez un même patient, on n'a jamais isolé qu'une seule souche virale. L'existence de 87 cas pour lesquels l'entérovirus responsable n'a pas été identifié

montre la polyvalence des sources d'infection circulant à Taïwan. Parce qu'elles représentent des formes particulièrement graves et relativement atypiques de la maladie, les complications neurologiques ont fait l'objet d'une étude approfondie et multidisciplinaire chez 41 sujets hospitalisés pour des formes sévères [3]. Au cours des épidémies précédentes, ce n'est qu'en Malaisie qu'avaient été observées des formes neurologiques comparables mais leur étude n'avait cependant pas été approfondie. A Taïwan, ces formes neurologiques sévères n'ont été observées que chez des petits enfants de 2,5 ans en moyenne, la moitié ayant moins de 2 ans. L'évolution s'est présentée le plus souvent comme biphasique, avec une phase initiale d'allure banale suivie au bout

d'environ trois jours par des manifestations neurologiques, des rhombencéphalites en particulier. La gravité très particulière de cette dernière épidémie, comparée aux précédentes, pose un certain nombre de problèmes et suscite des perspectives de recherche. On peut en effet s'interroger sur les modes de diffusion de l'infection et sur l'état immunitaire de la population. Il serait en particulier important de savoir si les souches d'entérovirus 71 de cette épidémie présentent des variations antigéniques significatives par rapport à celles isolées précédemment, et si les taux d'anticorps mesurés correspondent en fait à une protection contre l'infection. Pourrait-on expliquer le profil particulier de cette épidémie par une interaction entre l'entérovirus 71 et d'autres entérovirus ? Devant le nombre élevé de cas graves et surtout l'existence de complications à type de rhombencéphalite, on peut envisager que la souche virale responsable de cette épidémie ait un tropisme neurologique. Les complications pulmonaires, œdèmes et hémorragies, sont-elles, comme on l'a proposé, d'origine centrale, ou pourraient-elles s'expliquer par un mécanisme immunopathologique d'interaction entre le virus et l'hôte ? Les études menées à Taïwan auront le mérite d'avoir prévenu médecins et autorités de santé de la gravité potentielle et du caractère imprévisible d'une épidémie à entérovirus 71.

1. Dolin R. Enterovirus 71 - Emerging infections and emerging questions. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 984-5.
2. Ho M, Chen ER, Hsu KH, *et al.*, for the Taiwan enterovirus epidemic working group. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 929-35.
3. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 936-42.

Dominique Labie

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.