

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2015**

**THESES 2015 / TOU3 / 2057**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

AUDABRAM-BIARD Julie

DESCRIPTION VIROLOGIQUE, CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE  
DU SYNDROME PIEDS-MAINS-BOUCHE EN FRANCE ET EN ASIE,  
TRAITEMENTS ET CONSEILS A L'OFFICINE

le 25 juin 2015

Directeur de thèse : Chapuy-Regaud Sabine

**JURY**

Président :	Bergé Mathieu
1er assesseur :	Chapuy-Regaud Sabine
2ème assesseur :	Munoz Anne-Marie

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je souhaite remercier Mme Chapuy-Regaud d'avoir accepté de m'accompagner pour cette thèse, pour ses conseils, ses corrections, sa disponibilité et sa sympathie.

Je remercie M. Bergé d'avoir accepté de participer à cette thèse en me faisant l'honneur de la présider.

Un grand merci à M. et Mme Munoz pour m'avoir donné ma chance et pour m'accorder leur confiance depuis le début de notre collaboration, en espérant que celle-ci dure encore de nombreuses années. Je remercie plus particulièrement Anne-Marie pour sa présence dans le jury au jour de cette échéance que nous attendions avec impatience.

Merci à Géraldine et à Myriam, pour leur bonne humeur, leur amitié, leur patience, et le grand plaisir que j'ai de travailler à leurs côtés chaque jour.

Merci à l'équipe de la pharmacie Roosen pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de mes stages.

Merci à Sophie pour ton accompagnement, tes encouragements, ta gentillesse et ton coin de bureau grâce auquel j'ai enfin pu venir à bout de ce manuscrit.

Merci à mes amies de pharmacie, Hélène, Anne, Amélie, Charlotte, Marine, Faustine, Marie, Laurène. Merci d'avoir été là durant ces années d'études, pour votre amitié, pour tous ces bons moments partagés. Aujourd'hui la vie a fait que nos chemins se sont éloignés mais je pense à vous et vous me manquez.

Un énorme merci à mes parents et à ma sœur pour votre présence, votre soutien, votre amour, et pour avoir toujours cru en moi durant toutes ces années.

Merci à mes oncles, tantes, cousins, à mes grands-parents, mais aussi à ma belle-famille et à mes amis pour leur présence, leur affection et leur soutien au quotidien.

Enfin, le plus grand des mercis à l'homme qui partage ma vie depuis toutes ces années, merci pour ta patience, surtout en périodes d'examens, pour ton amour, pour me donner la confiance en moi que je n'ai pas, pour avoir toujours été là pour moi. Merci pour le plus beau cadeau que tu aies pu me faire, ce petit Baptiste qui est notre rayon de soleil, qui nous remplit de bonheur chaque jour, qu'on aime plus que tout et dont on est tellement fier !

# TABLE DES MATIERES

Introduction.....	p.4
PARTIE A : Le syndrome pieds-mains-bouche.....	p.5
1. Agent étiologique et physiopathologie.....	p.5
1.1. Taxonomie.....	p.5
1.2. Structure du virion.....	p.6
1.2.1. Capside.....	p.6
1.2.2. Génome.....	p.7
1.3. Cycle viral.....	p.8
1.3.1. Entrée du virus.....	p.8
1.3.2. Traduction.....	p.9
1.3.3. Réplication.....	p.9
1.3.4. Libération du virion.....	p.9
1.4. Physiopathologie.....	p.10
1.4.1. Modes de transmission.....	p.10
1.4.2. Propagation virale.....	p.11
1.4.3. Facteurs de virulence.....	p.11
1.4.3.1. Facteurs viraux.....	p.12
1.4.3.2. Facteurs dus à l'hôte.....	p.12
2. Épidémiologie.....	p.15
2.1. Épidémiologie en France et en Europe.....	p.15
2.2. Épidémiologie dans le monde.....	p.17
3. Clinique.....	p.19
3.1. Signes cliniques.....	p.19
3.2. Diagnostic différentiel.....	p.21
3.3. Formes graves et complications.....	p.24
3.3.1. Complications neurologiques.....	p.24
3.3.2. Complications cardiopulmonaires.....	p.26

4. Diagnostic.....	p.27
4.1. Diagnostic clinique.....	p.27
4.2. Diagnostic biologique.....	p.27
4.2.1. Marqueurs non virologiques d'intérêt.....	p.27
4.2.2. Diagnostic virologique.....	p.28
4.2.2.1. Diagnostic direct.....	p.28
4.2.2.1.1. Choix de l'échantillon.....	p.28
4.2.2.1.2. Isolement et identification du virus.....	p.29
4.2.2.2. Diagnostic indirect.....	p.31
 PARTIE B : Thérapeutiques et conseils à l'officine.....	 p.32
 1. Prise en charge médicale.....	 p.32
1.1. Facteurs de gravité.....	p.32
1.2. Traitement médical en ambulatoire.....	p.33
1.3. Traitement médical en cas d'hospitalisation.....	p.34
 2. Vaccination.....	 p.35
 3. Prévention et conseils à l'officine.....	 p.37
3.1. Mesures de prévention et de contrôle de l'épidémie dans les pays à forte endémie.....	 p.37
3.2. Conseils à l'officine.....	p.39
 Conclusion.....	 p.41
 Annexes.....	 p.42
 Bibliographie.....	 p.44

## INTRODUCTION

Le syndrome pieds-mains-bouche est une pathologie virale très contagieuse généralement bénigne touchant essentiellement les enfants de moins de 10 ans. Il est connu depuis de nombreuses années et survient de façon sporadique ou par petites épidémies saisonnières au printemps et à l'automne. Il se manifeste par un syndrome fébrile suivi d'une éruption vésiculeuse dans la bouche, sur les paumes des mains et plantes des pieds. Dans de rares cas, ces virus sont à l'origine d'atteintes neurologiques comme des méningites ou des paralysies flasques aiguës.

Les virus en cause sont des petits virus nus à ARN du genre *Enterovirus*. Les rhinovirus, et les poliovirus font également partie de ce genre. L'Homme est le seul réservoir du virus et les enfants sont les principaux vecteurs de diffusion.

Depuis quelques années, de vastes épidémies de pieds-mains-bouche frappent le Sud et l'Est de l'Asie. L'un des virus en cause est l'entérovirus 71. Il possède un neurotropisme important et dans un certain nombre de cas il va provoquer de graves complications neurologiques et cardio-pulmonaires pouvant être mortelles. Cette pathologie représente un réel problème de santé publique dans cette région du monde, d'autant plus qu'il n'existe pas encore sur le marché de traitement antiviral spécifique ni de vaccin.

En France, bien que la très grande majorité des cas soient bénins, des complications peuvent également survenir. La surveillance épidémiologique est assurée par le Centre National de Référence des Entérovirus en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire, afin de détecter toute apparition d'un entérovirus responsable de signes cliniques inhabituels.

C'est une maladie relativement courante, et pourtant souvent méconnue du public, c'est pourquoi le pharmacien doit pouvoir répondre aux questions des patients lorsqu'ils viennent à l'officine, et doit pouvoir prodiguer les bons conseils afin de limiter au maximum la dispersion du virus.

# PARTIE A : LE SYNDROME PIEDS-MAINS-BOUCHE

## 1. Agent étiologique et physiopathologie

### 1.1. Taxonomie

Le syndrome pieds-mains-bouche est dû à des virus du genre *Enterovirus*. Ce genre fait partie de la famille des *Picornaviridae*, l'une des 5 qui composent l'ordre des *Picornavirales*.<sup>1</sup>

Les deux principaux virus responsables sont le coxsackievirus A16 et l'enterovirus 71, mais on peut également retrouver plus récemment les coxsackievirus A6 et A10.

Il est nécessaire que la taxonomie évolue au fil des années. Dans un but de simplification au niveau international, il existe une référence unique et universelle qui est déterminée par l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV). Ce comité édite des rapports régulièrement depuis 1971, le dernier datant de 2012 (9<sup>th</sup> report) et représentant la norme actuelle à respecter concernant la taxonomie des virus.<sup>1</sup>

Ainsi, d'après l'ICTV et depuis 1998, le coxsackievirus A16 et l'enterovirus 71 sont classés comme des sérotypes de l'espèce *Human enterovirus A*, renommée en 2012 *Enterovirus A*.<sup>1</sup>

**Tableau 1 : Sérotypes d'*Enterovirus*, classés par espèce<sup>2</sup>**

	Serotype
<i>Enterovirus A</i>	CV-A2–8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV71, EV76, EV89–92
<i>Enterovirus B</i>	CV-A9, CV-B1–6, E1–7, E9, E11–21, E24–27, E29–33, EV69, EV73, EV74–75, EV77–88, EV93, EV97, EV98, EV100, EV101, EV106, EV107
<i>Enterovirus C</i>	CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19–A22, CV-A24, EV95, EV96, EV99, EV102, EV104, EV105, EV109, PV1–3
<i>Enterovirus D</i>	EV68, EV70, EV94

CV-A=coxsackievirus A. CV-B=coxsackievirus B. EV=enterovirus. E=echovirus. PV=poliovirus.

L'ancienne classification des entérovirus était basée sur leurs caractères antigéniques et leur pouvoir pathogène, alors que la nouvelle tient compte principalement de leur ressemblance génétique.<sup>3</sup>

L' EV71 est le virus le plus étudié, surtout dans les pays asiatiques où il est la cause

d'épidémies massives de pieds-mains-bouche, durant lesquelles la proportion de cas sévères est non négligeable, et peut entraîner jusqu'au décès de la personne infectée. Le séquençage du génome des EV71, et plus particulièrement de la séquence codant pour la protéine VP1, permet une classification en 3 lignées génétiques ou génotypes différents : A, B et C. Les génotypes B et C sont divisés en sous-groupes : B1 à B5 et C1 à C5. Plusieurs génotypes circulent souvent en même temps dans une même zone géographique, ainsi il peut se produire des recombinaisons (échange de fragments de matériel génétique au cours de la réplication) entre ces différentes souches, ce qui amplifie la diversité antigénique de ce virus. L'évolution génétique rapide est également due aux fréquentes erreurs de l'ARN polymérase-ARN dépendante.<sup>2,4,5</sup> Le génotype A ne contient qu'une seule souche virale (prototype BrCr-CA-70), et correspond à la souche isolée aux USA en 1969.<sup>4,6</sup>

## 1.2. Structure du virion

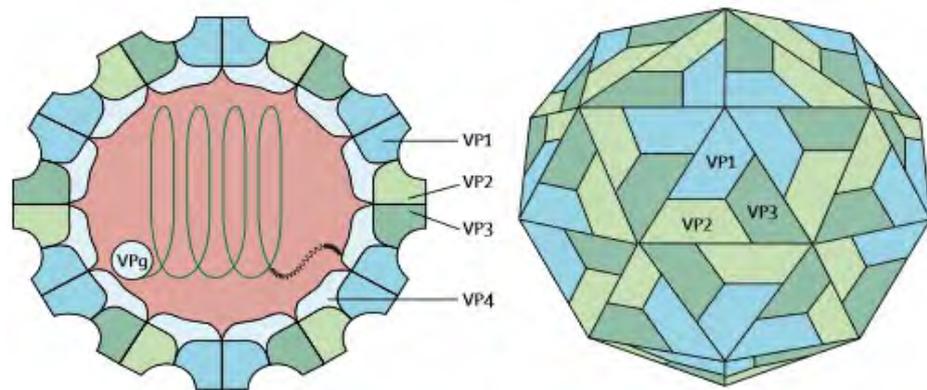
Les entérovirus sont des virus à ARN de très petite taille (environ 30 nm) non enveloppés.

### 1.2.1. Capside

De symétrie icosaédrique, elle est composée de 60 copies de 4 types de protéines virales VP1, VP2, VP3 et VP4 qui s'assemblent en protomères. Ces protomères se regroupent par 5 pour former un pentamère, et il faut 12 pentamères pour une capsid.<sup>7</sup>

Les protéines VP1, VP2 et VP3 forment le côté externe d'une face, alors que la protéine VP4 se trouve du côté interne. La protéine VP1 joue un rôle primordial. Elle contient une structure en creux qui fait le tour de l'axe de symétrie d'ordre 5 appelée canyon. Ce canyon est le site majeur de fixation à la cellule hôte, mais aussi la cible des anticorps neutralisants. C'est pourquoi la classification des différents sérotypes se fait principalement grâce au séquençage de la protéine VP1.

**Figure 1 : structure du virion<sup>2</sup>**



Ces particules virales ont une importante résistance physico-chimique. L'absence de membrane permet une bonne stabilité dans l'environnement, et le virus peut survivre plusieurs jours dans une pièce à température ambiante. Il résiste à l'acidité gastrique, à l'alcool, aux solvants organiques, au gel. Il est détruit par la chaleur (plus de 56°C), les UV, le chlore, le formol et les désinfectants virucides.<sup>2</sup>

### 1.2.2. Génome

Le génome est un ARN simple brin de polarité positive, de 7,5 kb environ. Ce génome contient deux parties 5' et 3' non codantes, encadrant un cadre de lecture ouvert codant pour la polyprotéine virale.<sup>3,8</sup>

La partie 5' ne possède pas de coiffe mais elle est liée à la protéine VPg, et elle contient la séquence IRES (*Internal Ribosome Entry Site*) qui est reconnue par les ribosomes et permet la traduction. La région 3' dispose d'une queue polyadénylée.

La région codante conduit à la formation d'une polyprotéine qui sera clivée en différentes protéines structurales et non structurales. Les 7 protéines non structurales participeront à la réplication virale, alors que les 4 protéines VP1 à VP4 formeront la capsid.<sup>3,8</sup>

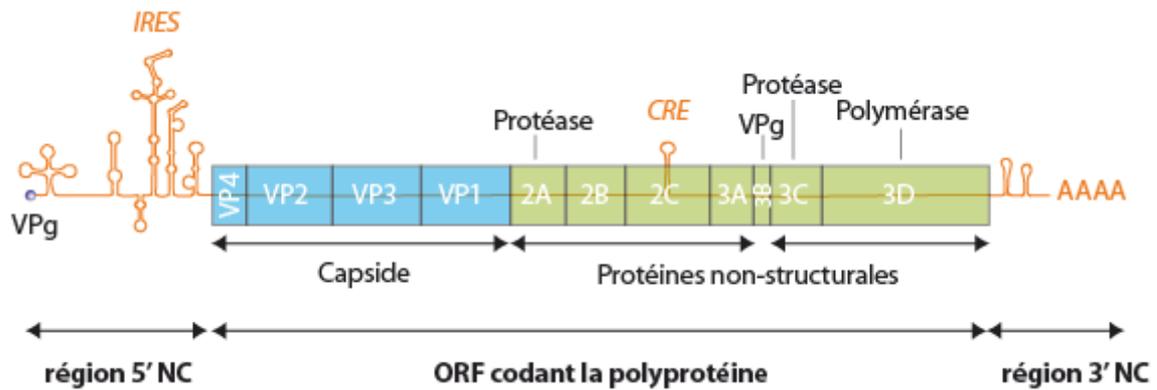


Figure 2 : Structure du génome<sup>9</sup>

### 1.3. Cycle viral

#### 1.3.1. Entrée du virus

La liaison du virus se fait grâce à la reconnaissance d'un récepteur à la surface de la cellule. La présence des récepteurs spécifiques d'un virus à la surface des cellules de l'organisme est déterminante dans le tropisme cellulaire et tissulaire et la pathogénicité de ce virus.<sup>8</sup>

Chez l'homme, on a identifié plusieurs récepteurs reconnus par les différents enterovirus : CD155 (récepteur du poliovirus), les intégrines  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$  et  $\alpha_v\beta_6$ , CD55, CXADR (*coxsackievirus adenovirus receptor*), ICAM-1.<sup>2,3</sup>

Récemment, on a identifié des récepteurs spécifiques pour l'EV71 qui sont hSCARB2 et PSGL-1, ainsi que des acides sialiques liés aux glycanes. Le CVA16 utilise également le récepteur hSCARB2.<sup>8</sup>

hSCARB2 est exprimé à la surface d'une très large variété de types cellulaires, y compris au niveau des neurones dans le SNC, et c'est l'une des protéines les plus abondantes de la membrane du lysosome. Elle participe au transport membranaire et à la réorganisation des compartiments endosomal et lysosomal<sup>10</sup>. PSGL-1 est principalement exprimée à la surface des leucocytes, où elle joue un rôle important dans les processus inflammatoires.<sup>8</sup>

Une fois que le virus s'est lié à son récepteur, l'ARN viral pénètre dans la cellule par endocytose puis décapsidation. La formation de ces vésicules d'endocytose est clathrine-dépendante, et est également favorisée par un pH acide, notamment lorsque le récepteur cellulaire est hSCARB2.<sup>8</sup>

### 1.3.2. Traduction

L'ARN viral étant de polarité positive, il va pouvoir être directement traduit comme un ARNm en une polyprotéine virale, qui sera ensuite clivée par des protéases virales, pour former 11 protéines matures.<sup>2,3</sup> Pour ce faire, le virus utilise le matériel de traduction de la cellule infectée. C'est la région IRES (*Internal Ribosomal Entry Site*) qui permet le recrutement des ribosomes. L'initiation de la traduction nécessite des facteurs d'initiation ainsi que des ITAFs (*IRES Transactivating Factors*). Ce sont des protéines cellulaires qui stabilisent IRES dans la conformation appropriée à la liaison des facteurs de traduction et des ribosomes. Chaque souche de virus a une séquence différente d'IRES, interagissant avec des facteurs ITAFs différents.<sup>8</sup>

### 1.3.3. Réplication

L'initiation de la réplication du génome viral est dépendante de l'uridylation de la protéine Vpg. C'est l'ARN polymérase ARN dépendante virale qui catalyse l'ajout de 2 UMP au groupe hydroxyle du troisième résidu tyrosine de la protéine Vpg. Vpg-pU-pU fonctionne alors comme une amorce protéique d'initiation de la réplication.<sup>11</sup>

N'ayant pas la capacité de se corriger, on estime que la polymérase va incorporer en moyenne une ou deux bases erronées lors de chaque copie du génome. C'est ce qui explique la rapidité de mutation et d'évolution du virus.<sup>2</sup>

### 1.3.4. Libération des virions

Les protéines virales et les génomes nouvellement formés vont alors s'assembler dans le cytoplasme cellulaire pour former de nouvelles particules virales matures, qui seront ensuite libérées lors de la lyse de la cellule infectée, ou lors de la libération par la cellule de vésicules extracellulaires (servant initialement à la communication entre les cellules).<sup>2,12</sup>

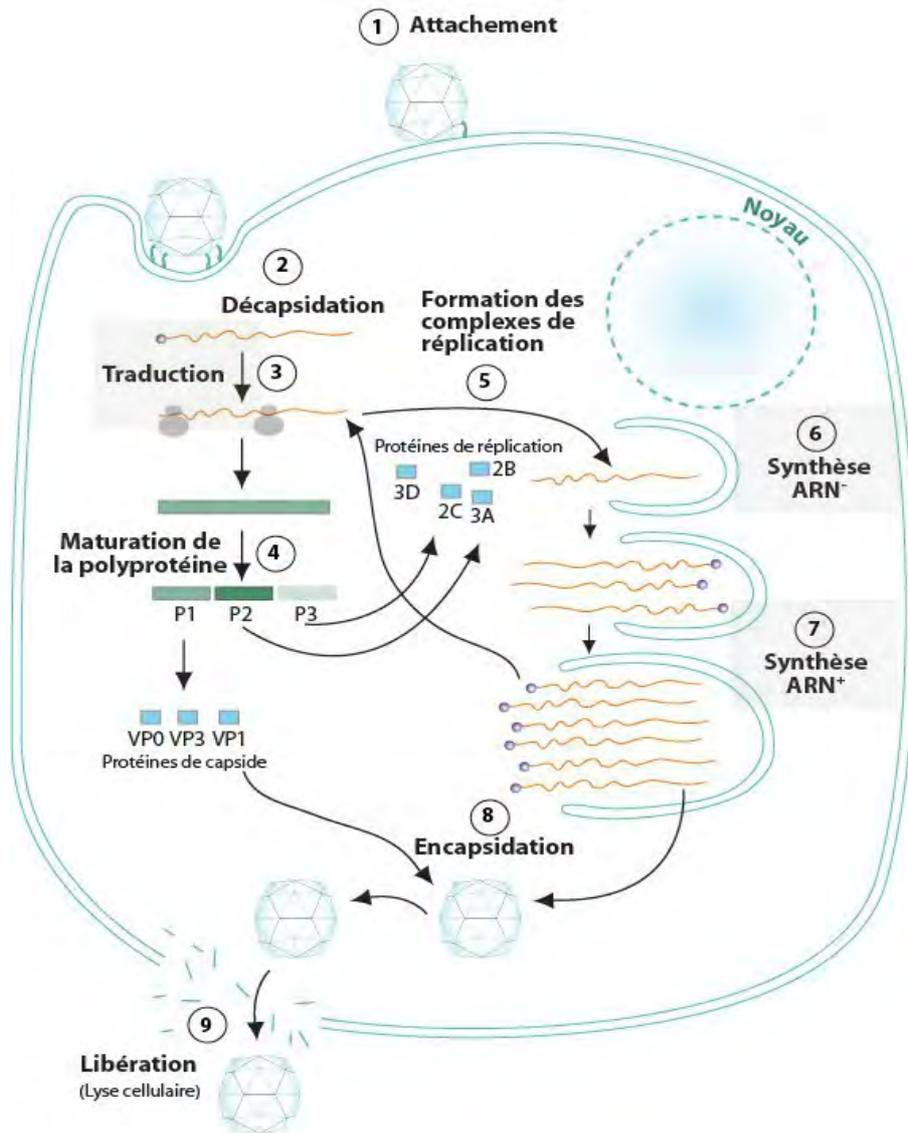


Figure 3 : cycle de répliation des picornavirus<sup>9</sup>

## 1.4. Physiopathologie

### 1.4.1. Modes de transmission

La transmission du virus peut se faire par voie féco-orale directe (manuportée) ou indirecte (objets, aliments ou eau souillés). Elle peut également se faire par voie aérienne (gouttelettes de salive), par les sécrétions des voies respiratoires ou par contact avec le liquide des lésions cutanées.<sup>7</sup>

On peut également avoir un passage transplacentaire si une femme enceinte est infectée.<sup>13,14</sup>

La contagion peut encore se faire après la guérison puisque l'excrétion virale au niveau de la gorge peut se produire jusqu'à deux semaines après une infection

aiguë, et on peut isoler le virus dans les selles jusqu'à onze semaines après l'infection.<sup>2</sup>

La période d'incubation est de 3 à 7 jours, et la contagiosité est maximale la première semaine de l'infection.<sup>14</sup>

#### 1.4.2. Propagation virale

Le virus se multiplie en premier lieu dans les cellules épithéliales de l'oropharynx (phase épithéliale) puis il migre rapidement sur toute la hauteur du tube digestif. Il se réplique dans les tissus lymphoïdes que sont les amygdales au niveau de l'oropharynx et les plaques de Peyer au niveau intestinal (phase lymphatique). Ceci est possible car le virus est résistant à l'acidité de l'estomac, aux protéases et à la bile, et qu'il est capable de pénétrer dans les entérocytes. A ce stade là, dans la majorité des cas l'infection est contrôlée par le système immunitaire de l'hôte, et l'infection reste asymptomatique.<sup>2,7</sup>

Sinon, le passage dans les tissus lymphoïdes va permettre l'accès aux ganglions lymphatiques régionaux (nœuds cervicaux et mésentériques profonds). A ce moment-là, on est au stade de virémie initiale caractérisée par une fièvre, accompagnée ou non d'autres signes (diarrhée, irritabilité, rash cutané).<sup>2,7</sup>

Les autres signes cliniques apparaissent au fur et à mesure que le virus se diffuse dans l'organisme et infecte les divers organes cibles (peau ++, foie, rate, muscles, cœur, poumons, système nerveux central). Le virus sera éliminé par les selles et les voies aériennes supérieures pendant plusieurs semaines.<sup>2,13</sup>

Certaines études suggèrent que le passage du virus vers le système nerveux central se ferait par un transport axonal rétrograde via les nerfs crâniens ou périphériques, ou par passage de la barrière hémato-encéphalique.<sup>2</sup>

#### 1.4.3. Facteurs de virulence

L'évolution du virus dans l'organisme, et le possible développement de complications va dépendre de nombreux facteurs, et la physiopathologie exacte qui conduit à des cas sévères voire mortels reste encore incertaine.

#### 1.4.3.1. Facteurs viraux

Il a été démontré que certaines mutations du génome viral, notamment au niveau de la partie codante pour VP1, induisent une virulence plus importante, ce qui confirme la présence de marqueurs génétiques de virulence associés aux cas sévères.<sup>6</sup> Par exemple, la mutation position 170 du gène VP1 conduit au remplacement de l'acide aminé alanine par une valine et va induire une atteinte neurologique plus importante.<sup>4</sup> Les régions 5' et 3' non codantes contiennent également des séquences génomiques déterminantes dans le tropisme tissulaire et la virulence.<sup>8</sup>

Des études d'épidémiologie clinique (à Taïwan, à Sarawak par exemple) montrent que certaines souches seraient davantage retrouvées chez les cas les plus graves, comme la C2 ou la B5.<sup>6</sup>

#### 1.4.3.2. Facteurs dus à l'hôte

- Le premier déterminant du tropisme tissulaire est la présence des récepteurs viraux ou non à la surface des cellules du tissu, par exemple hSCARB2. En effet, une cellule qui ne porte pas de récepteur cellulaire reconnaissable par le virus ne pourra pas être infectée par celui-ci. D'autres facteurs dépendant de l'hôte vont également jouer ce rôle de régulateur en fonction de leur présence ou non. Par exemple les ITAFs ainsi que d'autres facteurs intracellulaires, qui sont indispensables à la traduction de l'ARN viral, sont spécifiques de certaines cellules ou de certains organes. Ainsi, comme chaque séquence d'IRES nécessite un ITAF particulier, la multiplication virale va être influencée par sa présence ou non dans la cellule.<sup>8</sup>

La présence ou non de tous ces facteurs est conditionnée entre autres par la différenciation de chaque cellule, ou bien par le polymorphisme génétique de chaque individu.

L'attention des chercheurs est de plus en plus attirée par les micro-ARN, car il semblerait qu'ils jouent un rôle important dans l'interaction entre le virus et l'hôte. Ceux-ci peuvent être codés soit par le virus, soit par l'hôte, et ils vont se lier aux ARNm pour réguler leur traduction. Il s'agit d'un mécanisme de régulation génique post-transcriptionnelle spécifique à chaque cellule, qui reste plutôt mal connu, mais qui influencerait de façon importante les processus physiologiques et pathologiques lors de l'infection et lors du développement d'éventuelles complications.<sup>16</sup>

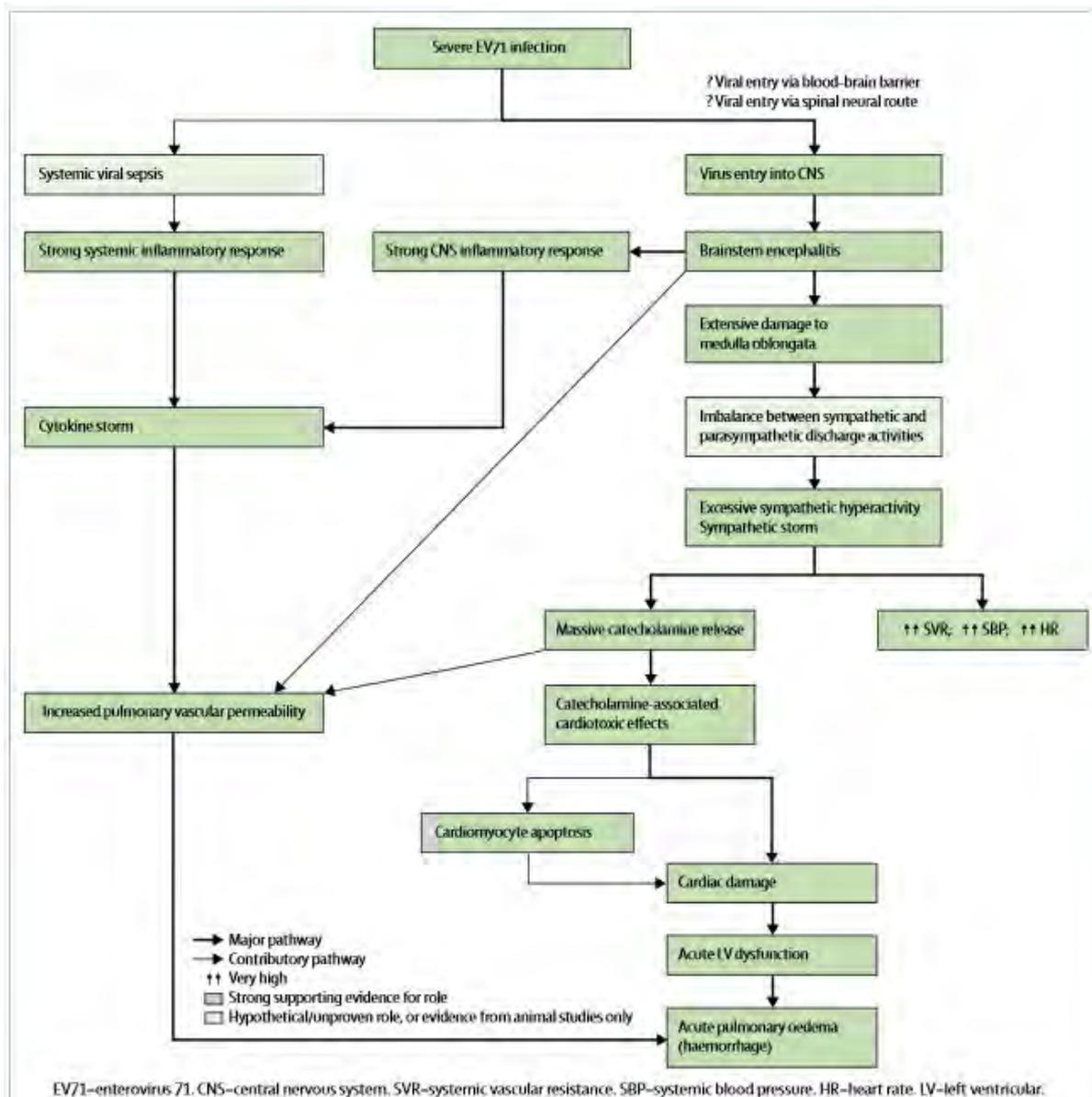
- D'un point de vue immunologique, durant les premiers mois de vie, les enfants bénéficient de la protection des anticorps de la mère. L'âge le plus vulnérable où le taux de mortalité va être le plus important se situe entre 6 et 11 mois, ce qui correspond à la chute du taux d'anticorps maternels.<sup>5,17</sup> Cependant entre 1 an et 5 ans l'incidence des complications, notamment neurologiques, reste élevée, ce qui peut s'expliquer entre autres par l'immaturation du système immunitaire inné et acquis.<sup>6</sup> On peut également penser, sans que cela ne soit démontré, qu'il existe une immunité croisée entre le poliovirus et les entérovirus. En effet, la protection vaccinale contre la poliomyélite en France est meilleure que celle en Chine, ce qui protégerait davantage contre les infections sévères à l'EV71.<sup>18</sup>

De plus, la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte médiée par différentes cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) a également un rôle primordial dans la pathogénicité et le tropisme tissulaire.<sup>8</sup> Il a été démontré par exemple que le taux d'interleukine 6 (IL-6) lors d'une atteinte neurologique combinée à un œdème pulmonaire, est un bon indicateur de la sévérité de l'atteinte, et de l'évolution fatale qu'elle peut avoir.<sup>19</sup>

On a également pu constater que lors d'infections à EV71 où on retrouve une rhombencéphalite compliquée d'un œdème pulmonaire, il y a des taux plasmatiques anormalement élevés d'interleukines 10 et 13 et d'interférons  $\gamma$ , et dans le même temps une chute des taux de lymphocytes T CD4, CD8, et de naturels killers.<sup>20</sup>

La chute de ces taux suggère que ces monocytes sont infectés par l'EV71, qui va induire une apoptose de ces cellules. De plus, cette infection va être favorisée par un effet appelé ADE (*Antibody Dependent Enhancement*). Ce phénomène est présent à partir de l'âge de 6 mois environ, lorsque le taux des anticorps maternels est en chute. En effet, lorsque le taux des anticorps est trop faible, il va favoriser l'infection au lieu de la combattre, c'est ce qu'on appelle les anticorps facilitants. Ils vont donc favoriser l'entrée et la multiplication du virus dans la cellule, notamment par le biais du récepteur Fc $\gamma$ .<sup>5,17</sup>

Il est particulièrement important de prendre en compte cet effet lors de l'élaboration du vaccin.<sup>5,17</sup>



**Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à EV71 conduisant à un œdème pulmonaire aigu<sup>2</sup>**

Comme le montre le schéma précédent, l'évolution vers un œdème pulmonaire sévère est une combinaison de plusieurs facteurs, notamment la réponse inflammatoire massive au niveau du système nerveux central qui entraîne une libération massive de cytokines pro-inflammatoires, qui elles-mêmes vont induire une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire.

- D'un point de vue génétique, il a été prouvé que le gène HLA-A33 favorise une plus grande sensibilité à l'infection par l'EV71. Or, contrairement aux populations caucasiennes où il est très rare, ce gène est présent dans les populations asiatiques, ce qui peut expliquer en partie que la quasi-totalité de cas sévères se retrouvent en

Asie. Le gène HLA-A2, quand à lui, pourrait favoriser une défaillance cardiopulmonaire.<sup>21</sup>

De façon plus générale, sans trop savoir pourquoi, il semblerait que ces virus infectent préférentiellement les enfants de sexe masculin.<sup>6</sup>

- Au niveau clinique, certains signes doivent alerter le clinicien sur un risque plus élevé de développer des complications. Ces signes sont une fièvre élevée à plus de 38,5°C pendant plus de 3 jours, une léthargie, le tremblement des jambes, des éruptions papuleuses, l'absence d'ulcères dans la bouche et sur les paumes des mains et plantes des pieds, une numération leucocytaire élevée, une hyperglycémie, en particulier lorsque l'examen étiologique, s'il peut être réalisé précocement, montre une infection à EV71.<sup>22,23</sup>

## **2. Épidémiologie**

Le syndrome pieds-mains-bouche survient par pics épidémiques, plus particulièrement durant la saison estivale, et touche très majoritairement les nourrissons et enfants en bas âge (moins de 5 ans). Ces épidémies touchent le monde entier, avec une prédominance dans la zone Asie Pacifique, où on y recense les épidémies les plus étendues et surtout les plus graves. Dans cette zone, l'entérovirus 71, responsable de ce syndrome et d'autres pathologies plus graves, est devenu un problème majeur de santé publique.

Le principal autre virus recensé comme responsable de PMB est le coxsackievirus A16, dont l'infection est généralement bénigne. Plus récemment décrit et en proportions de plus en plus importantes, on retrouve les CVA6 et CVA10. On peut retrouver d'autres sérotypes de la même espèce, mais de façon plus restreinte.

L'entérovirus 71 a été décrit pour la première fois en 1969 aux États-Unis, en Californie, lors d'une épidémie qui a duré jusqu'en 1972. Le lien avec le PMB a été confirmé en 1974.<sup>6,24</sup>

### **2.1. Épidémiologie en France et en Europe**

La première épidémie ayant touché l'Europe après la découverte du virus a touché

la Suède en 1973. Ont suivi ensuite durant ces années 70 deux grandes épidémies en Bulgarie en 1975 et en Hongrie en 1978. On a recensé 705 cas en Bulgarie avec un taux de mortalité particulièrement élevé (44 décès). Cette épidémie a d'abord été attribuée au poliovirus, avant que l'EV71 ne soit directement mis en cause. L'épidémie ayant touché la Hongrie a fait 1550 cas, dont 826 méningites aseptiques et 724 encéphalites, et 45 décès, mais seulement 4 cas ont été diagnostiqués PMB.<sup>2,6,22,25</sup>

Depuis, les virus continuent à circuler en France et plus généralement en Europe, mais de façon plus limitée, voire parfois de façon asymptomatique. On retrouve des pics épidémiques saisonniers de syndromes PMB le plus souvent bénins, sauf chez les nouveaux-nés où les complications peuvent être plus fréquentes et quelques cas atypiques.

En France, entre 2000 et 2009, on a compté 81 patients hospitalisés avec une infection à EV71, et 25 cas hospitalisés en 2010.<sup>26</sup>

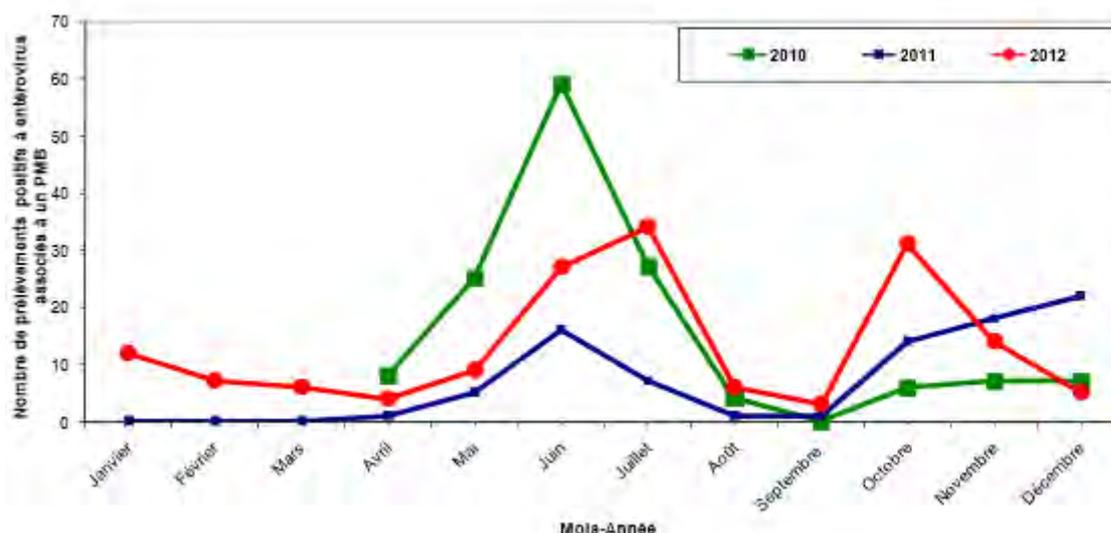


Figure 5 : Nombre d'infections à EV71 associées à un PMB en 2010, 2011 et 2012<sup>26</sup>

Un réseau de surveillance a été mis en place dans la région de Clermont-Ferrand depuis le 1er avril 2010. Ainsi, les pédiatres de la région font un prélèvement de gorge systématique chez les enfants consultant pour un PMB, une herpangine ou une gingivostomatite. Ces prélèvements permettent un génotypage direct du virus en cause. Les trois sérotypes dominants sont le CVA6, le CVA10 et le CVA16.

L'EV71 ne représente qu'une petite proportion des cas, contrairement aux pays

asiatiques.<sup>26</sup>

De plus, les génotypes d'EV71 retrouvés sont C1 et C2, alors qu'en Asie, ce sont majoritairement les génotypes C4 et B5.<sup>27</sup>

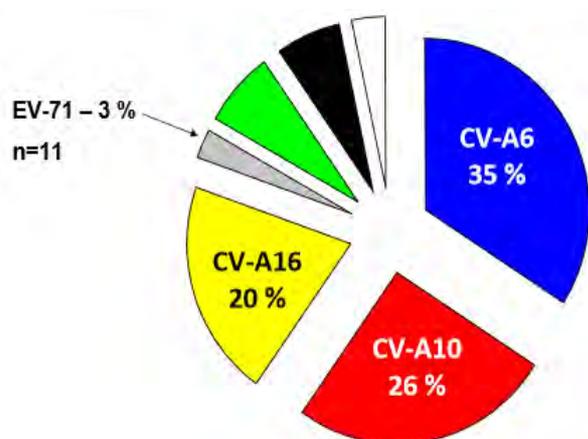


Figure 6 : Distribution des sérotypes en France entre 2010 et 2012.<sup>26</sup>

## 2.2. Épidémiologie dans le monde

Les infections à entérovirus 71 sont un problème majeur de santé publique dans la zone Asie Pacifique, de la Chine, jusqu'à l'Australie, en passant par le Japon et l'Asie du Sud-est.

Les premières épidémies dans la région ont eu lieu au Japon en 1973, 1977 et 1978, et en Australie en 1986.<sup>22</sup>

Depuis la fin des années 90, le nombre, l'ampleur et la gravité des épidémies va en augmentant.

Les premières de la série ont eu lieu à Sarawak, en Malaisie en 1997, avec 2628 cas et 34 décès, puis à Taïwan en 1998 avec 129 106 cas, 405 atteintes neurologiques et 78 morts. Pour la première fois, une évolution vers un œdème pulmonaire et une défaillance cardiorespiratoire fatals a été observée.<sup>6,22</sup>

Depuis, de nombreux pays de la région doivent faire face à ces épidémies, où l'infection, dans certains cas, se complique très rapidement et conduit au décès. Ce problème est donc devenu un problème majeur de santé publique, d'autant plus qu'il n'existe pas de traitement spécifique. La recherche est donc très active afin de développer un vaccin efficace contre ce problème.

Si on regarde le cas de la Chine, suite à la grande épidémie qui l'a touchée en 2008,

elle a mis en place le 2 mai 2008 une surveillance renforcée des cas de PMB dans le pays, en classant la maladie comme maladie à déclaration obligatoire de classe C (3 classes existent en Chine : A, B et C, le classement de la maladie se fait selon son niveau épidémique et la menace qu'elle représente pour la population. Les groupes A et B sont les maladies au plus haut risque de propagation et de gravité<sup>28</sup>). Le nombre de cas déclarés a alors fortement augmenté dans presque toutes les provinces.<sup>6</sup> Les provinces les plus touchées correspondent à des zones où la densité de population est plutôt élevée : Guangdong, Anhui, Zhejiang, Shandong, Henan.<sup>6</sup>



**Figure 7 : Carte de Chine, densité de la population selon les provinces (source : Larousse®)**

Ainsi, entre 2008 et 2013, plus de 7 millions de cas ont été signalés, avec près de 2500 décès. 92% des cas avaient moins de 5 ans, et l'incidence et la mortalité étaient les plus élevées dans la tranche d'âge 12-23 mois.<sup>29,30</sup>

Dans plus de 90% des infections létales, c'est l'EV71 qui est en cause, et le génotype majoritaire est le C4. On retrouve également le CVA16 comme agent étiologique, mais qui induit des infections plutôt bénignes.<sup>29,30</sup>

Les derniers chiffres sur 2014 font état de plus de 2,8 millions de cas et près de 400 morts dans le pays.<sup>31</sup>

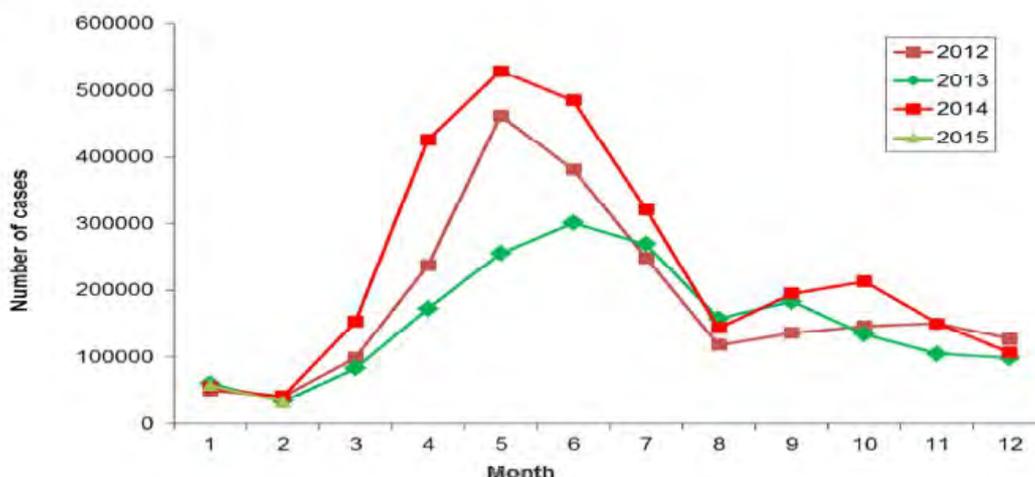


Figure 8 : Nombre de cas de PMB en Chine de 2012 à début 2015, selon la *National Health and Family Planning Commission of China*<sup>31</sup>

### 3. Clinique

#### 3.1. Signes cliniques

Le syndrome pieds-mains-bouche est caractérisé par des signes assez typiques, qui lui ont valu son nom. Il touche globalement les enfants de moins de 10 ans (on peut l'observer de façon exceptionnelle chez des adultes). Il y a d'abord une phase d'incubation asymptomatique qui dure de 3 à 6 jours, puis les signes cliniques apparaissent. On observe :

- d'abord un syndrome fébrile modéré accompagné d'un malaise général, d'une diminution de l'appétit, de douleurs abdominales, pendant environ 2 jours
- puis des ulcérations dans la cavité buccale : ce sont de petites vésicules sur fond érythémateux, qui vont se localiser sur le fond de la langue, les gencives, le palais dur et la muqueuse jugale. Ces vésicules vont rapidement se rompre pour donner de petites ulcérations grisâtres et coalescentes
- des lésions cutanées maculeuses puis vésiculeuses grisâtres remplies de liquide clair, de forme ovale (axe parallèle aux lignes cutanées), avec un halo érythémateux. Ces éruptions peuvent se localiser sur la face dorsale et latérale des mains, sur les paumes des mains et les plantes des pieds, sur les zones péri-unguérales.<sup>14,32-34</sup>

Tous ces signes ne sont pas obligatoirement présents, on peut n'en avoir qu'une

partie. On peut également observer d'autres symptômes moins fréquents comme une éruption maculopapuleuse sur les fesses, les cuisses, la région génitale, rarement au niveau des genoux et des coudes, parfois aussi une diarrhée, des arthralgies et une fièvre élevée.<sup>32,33</sup>



**Figure 9 : Exemples de lésions cutanéomuqueuses typiques d'un PMB<sup>22</sup>**

La maladie est spontanément résolutive en 7 jours environ.<sup>14,33</sup>

Depuis 2008 en Europe et en Asie, et plus récemment aux États-Unis (63 cas entre novembre 2011 et février 2012<sup>35</sup>), on recense un certain nombre de cas de pieds-mains-bouche atypiques, souvent plus sévères, dus à une nouvelle souche de coxsackievirus A6.<sup>36</sup>

Ces infections à CVA6 se caractérisent par une fièvre plus élevée, et une localisation atypique des éruptions cutanées. On note également une plus grande proportion d'adultes touchés, une taux plus élevé d'hospitalisations, et une saisonnalité atypique (fin d'automne et hiver).<sup>35</sup>

Au niveau cutanéomuqueux, les lésions sont plus importantes avec une progression des petites vésicules vers des lésions vésiculobulleuses puis franchement bulleuses, puis formation de croûtes. Les lésions sont étendues, et se retrouvent sur les zones de peau généralement touchées par une dermatite atopique, comme le coude et le creux poplitée, le tour de la bouche, les avant-bras, le tronc (la formule d'« eczéma coxsackium » a même été inventée).<sup>35,36</sup>

Il a été également observé plus fréquemment une onychomadèse (séparation spontanée de la tablette unguéale et de la matrice) et des lignes de Beau (sillons transversaux sur la surface de l'ongle), en moyenne 40 jours après le début de la phase aiguë de la maladie. Le risque d'arrêt de croissance des ongles est augmenté de 30% en cas d'infection par le CVA6, mais c'est une affection temporaire puisqu'à terme, la croissance des ongles reprendra normalement.<sup>36</sup>

**Tableau 1 : Comparaison d'un PMB classique et atypique :**<sup>36</sup>

	classique	Atypique
Age > 5 ans	-	+
Température > 38°C	+	++
Eruption buccale	+++	+
Eruption des paumes et plantes de pieds	+++	+
Eruption des faces dorsales des mains et pieds	+	+++
Eruption des coudes et avant-bras	+	+++
Eruption du cou et du tronc	+	+++
Ulcérations et croûtes	-	+++
Présence de bulles	-	++
Onychomadèse	+	++

- = <5%, + = 10-30%, ++ = 30-70%, +++ = 70-90% des cas.

### 3.2. Diagnostics différentiels

- On appelle herpangine un syndrome très proche, impliquant des entérovirus également, plutôt des coxsackievirus. On ne va pas retrouver dans ce syndrome d'atteintes cutanées, mais il y a exclusivement des ulcérations dans le fond de la bouche, les amygdales, la luette qui sont généralement douloureuses. Cela va s'accompagner des mêmes signes généraux que le PMB (fièvre, malaise...).

Il est extrêmement difficile de distinguer les deux, d'autant plus que l'agent viral en cause est le même, et que l'évolution est identique aussi. La seule distinction va concerner la répartition des vésicules.<sup>6,32</sup>

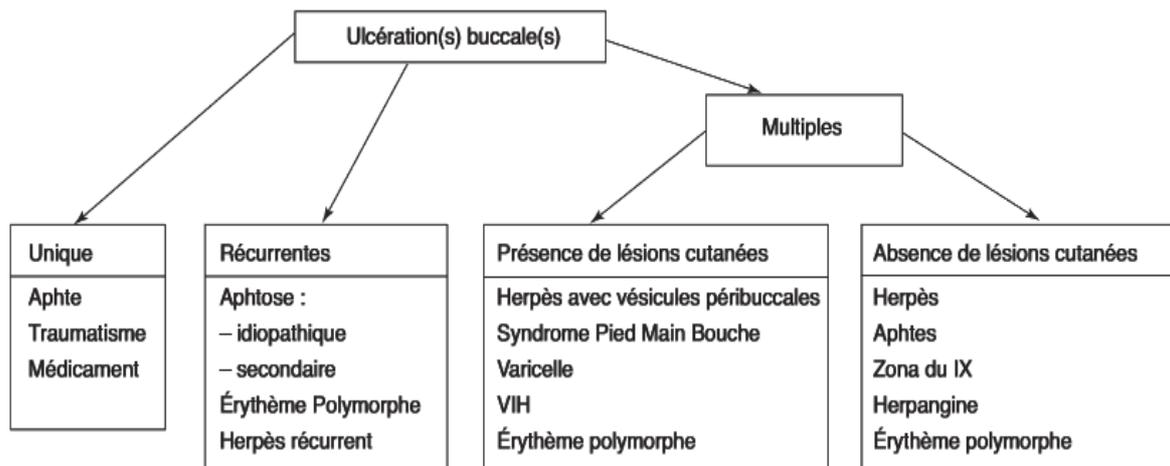


Figure 10 : démarche diagnostique devant une ulcération de la cavité buccale<sup>37</sup>

- Les aphtes peuvent être uniques ou multiples, on retrouve d'emblée une ulcération sans manifestation de fièvre. Cette ulcération douloureuse est de couleur blanchâtre ou jaunâtre, avec des bords nets, et elle est entourée d'un halo inflammatoire rouge vif. Cette lésion va guérir spontanément sans laisser de cicatrices.



On parle d'aphtose lorsqu'on a un caractère récidivant d'une poussée de multiples aphtes (au moins 2 fois par an). Il est souvent difficile d'établir une étiologie précise de ces aphtoses (elles peuvent être idiopathiques, secondaire à un traitement ou à une maladie générale par exemple).<sup>38</sup>

- Les éruptions médicamenteuses peuvent être de nature très variables, l'interrogatoire est primordial pour le diagnostic. De nombreux médicaments peuvent être impliqués, comme les antibiotiques ou les anti-inflammatoires par exemple. Il est parfois difficile de distinguer une éruption due au médicament de celle due à l'infection soignée par ce même médicament.<sup>39</sup>

- La primo-infection herpétique ou gingivostomatite herpétique survient généralement entre 6 mois et 3 ans. Après une incubation de 3 à 6 jours, elle se manifeste par une



fièvre relativement élevée associée à un malaise général et une atteinte buccale et labiale. Les gencives saignent et sont gonflées, des vésicules grisâtres apparaissent, elles vont avoir tendance à s'ulcérer et à confluer, et sont recouvertes d'un enduit blanchâtre. C'est très douloureux et l'alimentation devient difficile. Des vésicules peuvent aussi sortir sur les lèvres, et on peut sentir

des adénopathies cervicales. L'évolution favorable se fait en une dizaine de jours.<sup>32,34</sup>

- La varicelle touche généralement les enfants de moins de 12 ans. L'incubation dure



une quinzaine de jours. Elle se manifeste d'abord par une fièvre modérée et un malaise général pendant 1 ou 2 jours, puis les éruptions surviennent de façon cyclique. Ce sont d'abord des érythèmes maculo-papuleux, qui vont se recouvrir de petites vésicules en « gouttes de rosée ». Ces vésicules évoluent en quelques jours sous forme de croûtes et sont très prurigineuses.

L'éruption débute au niveau du cuir chevelu, du visage et du tronc puis s'étend vers les extrémités des membres. On peut retrouver des lésions sur la muqueuse buccale. La guérison se fait spontanément en 2 semaines environ.<sup>32,34</sup>

- L'érythème polymorphe est un syndrome éruptif aigu exclusivement caractérisé par



la forme typique des lésions. Ces lésions ont un aspect en cocarde, de 1 à 3 cm de diamètre, de forme bien ronde, avec 3 zones concentriques différentes. On peut également retrouver des lésions plus atypiques. La distribution de ces lésions est symétrique, et concerne préférentiellement les faces dorsales des mains, mais aussi des pieds, les paumes des mains, les faces d'extension des membres. Les muqueuses peuvent aussi être atteintes, de préférence la muqueuse buccale. L'évolution va

dépendre du caractère sévère ou bénin, et de l'étiologie (l'infection à HSV est la plus fréquente).<sup>40</sup>

- Le mégalérythème épidémique ou 5e maladie se manifeste par un syndrome



pseudo-grippal, de la fièvre, une arthralgie.

L'éruption cutanée commence par un gonflement des joues, puis on observe des macules érythémateuses « en maille de filet » sur le tronc et les membres. Cette éruption est capable de se réactiver plusieurs fois dans les mois qui suivent à

cause d'un facteur déclenchant comme le soleil. Il guérit en 6 à 10 jours.<sup>34</sup>

On peut citer d'autres maladies provoquant des éruptions cutanées chez l'enfant, comme la mononucléose infectieuse, la rougeole, la rubéole, la scarlatine. Ces

pathologies vont tout de même présenter un tableau clinique assez différent du PMB, d'où une confusion peu probable.

### 3.3. Formes graves et complications

La complication la plus fréquente (surtout dans nos régions) est la déshydratation, du fait des ulcérations buccales douloureuses qui gênent l'alimentation.

Lors d'une atteinte péri-unguéale, l'ongle peut être touché avec l'apparition de dépressions transversales appelées lignes de Beau, ou alors avec le décollement de l'ongle.<sup>32,33</sup>

Les épidémies dues à l'entérovirus 71, essentiellement en Asie-Pacifique, induisent fréquemment des complications graves, de type neurologiques et cardio-pulmonaires principalement. Le CVA16, quant à lui, ne provoque généralement pas de telles complications.

#### 3.3.1. Complications neurologiques

L'EV71 est connu pour son neurotropisme important, et dans environ 10 à 30% des infections, il est à l'origine de diverses atteintes du système nerveux central.<sup>6</sup>

Par ordre de fréquence on retrouve :

- *Très fréquent* : Méningite aseptique
- *Fréquent* : Paralysie flasque aiguë de type polio, encéphalite du tronc cérébral, encéphalomyélite
- *Peu fréquent* : Ataxie cérébelleuse, syndrome de Guillain-Barré
- *Rare* : Myélite transverse, syndrome opso-myoclonique, hypertension intracrânienne bénigne.<sup>22</sup>

Ces complications vont survenir très rapidement, en quelques jours, voire quelques heures, et dans quelques rares cas, l'évolution peut aboutir à une défaillance cardio-pulmonaire fatale.<sup>22</sup>

Les autopsies menées dans les pays touchés (Chine, Malaisie, Taïwan) permettent de comprendre en partie le mécanisme de l'atteinte cérébrale. La réponse

inflammatoire est caractérisées par une neuronophagie (destruction des neurones par les phagocytes), une infiltration inflammatoire périvasculaire, un œdème focal et une infiltration de macrophages/microglies. La répartition de l'inflammation et du virus suggèrent que la propagation virale se fait par un transport rétrograde via les nerfs moteurs périphériques. Le virus va cibler préférentiellement les neurones et induire la destruction de ces cellules par apoptose.<sup>6</sup>

Le plus difficile pour les cliniciens est de détecter les signes précoces annonciateurs d'une aggravation de la maladie. Ces signes peuvent être la durée et l'intensité de la fièvre, une léthargie, des vomissements, des secousses myocloniques (notamment dans le premier stade du sommeil), une ataxie ou des mouvements involontaires et incohérents des yeux.<sup>6</sup>

La méningite aseptique va être la moins grave, avec une évolution majoritairement favorable, hormis dans les pays asiatiques où la transformation en encéphalites n'est pas rare. Les signes classiques (mais pas toujours tous présents) sont une fièvre et des céphalées importantes, des nausées et vomissements, une raideur de la nuque.<sup>41</sup> De façon générale, les entérovirus vont être responsables de 80 à 90% des méningites aiguës virales. L'évolution est favorable et la guérison sans séquelles est effective au bout de quelques jours (environ 5-6 jours).<sup>41</sup>

La paralysie flasque aiguë est induite selon les mêmes mécanismes que pour la poliomyélite antérieure aiguë, à savoir la destruction du motoneurone au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière, mais aussi par d'autres mécanismes neuropathologiques et immunopathologiques qui ne sont pas clairement identifiés. Par contre, la guérison et la récupération seront meilleures dans ce cas que dans le cas de la poliomyélite.<sup>42</sup>

L'encéphalite du tronc cérébral, ou rhombencéphalite, est la complication neurologique la plus sévère, mais aussi la plus fréquente dans les pays asiatiques. Elle se manifeste par des myoclonies, des tremblements, une ataxie, un nystagmus, une paralysie des nerfs crâniens. On note également une pléiocytose du LCR. Les zones cérébrales généralement touchées sont le bulbe rachidien, la formation réticulée, le pont et le mésencéphale. Lors de l'épidémie de 1998 à Taïwan, une classification de cette atteinte en trois grades de sévérité croissante a été créée. Le

grade III correspond aux cas les plus sévères avec 80% de taux de mortalité, et les survivants vont garder des séquelles neurologiques importantes.<sup>22,42</sup>

Aujourd'hui, cette classification n'est plus utilisée, car l'OMS a proposé une description plus simple de l'évolution de la maladie selon trois stades : atteinte du SNC, atteinte du SN autonome, défaillance cardio-pulmonaire.<sup>6,22</sup> (cf annexe 1)

### 3.3.2. Complications cardio-pulmonaires

L'atteinte du tronc cérébral peut induire un dysfonctionnement du système nerveux autonome. A ce moment-là, l'enfant va souffrir de tachycardie, tachypnée, dyspnée, hypertension, transpiration abondante, cyanose, hyperglycémie, et l'évolution fatale par défaillance cardiorespiratoire va être très rapide. De nombreuses études ont confirmé le fait que l'œdème ou l'hémorragie pulmonaire sont d'origine neurogénique, sans toutefois pouvoir déterminer de façon précise le mécanisme physiopathologique.<sup>6</sup>

Les dysfonctionnements cardiaques ne semblent pas être directement dus au virus (car on retrouve pas de trace de myocardite lors des autopsies), mais plutôt à la réponse inflammatoire systémique, celle-ci induisant également une perméabilité de l'endothélium vasculaire, notamment pulmonaire. Le relargage massif de catécholamines dû à l'hyperactivité du SN sympathique va induire une toxicité au niveau du muscle cardiaque, qui se manifeste par un taux élevé de troponine I et une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée.<sup>2</sup>

De plus, on a pu observer des taux sanguins très élevés de cytokines pro et anti-inflammatoires telles que l'IL-6 (présenté dans une étude comme la meilleure variable prédictive d'une atteinte sévère avec un œdème pulmonaire pouvant être fatal)<sup>19</sup>, IL-10, TNF $\alpha$ , une hyperglycémie, et un taux anormalement bas de cellules immunitaires telles que les CD4, CD8, NK.

Tout ceci reflète un syndrome de réponse inflammatoire systémique ainsi qu'une hyperactivité du SN sympathique, consécutifs aux lésions du tronc cérébral. Ceux-ci vont augmenter la perméabilité vasculaire au niveau pulmonaire et induire l'œdème et/ou l'hémorragie pulmonaire.<sup>20,43</sup>

## 4. Diagnostic

Le diagnostic d'un pieds-mains-bouche est majoritairement un diagnostic clinique. La présence de facteurs de gravité, ou la volonté de connaître le virus en cause à des fins épidémiologiques vont nécessiter une identification précise de l'agent infectieux.

### 4.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic d'un PMB est avant tout clinique. Il faut être vigilant sur le fait que tous les signes caractéristiques ne sont pas toujours présents simultanément (lésions buccales, ulcérations au niveau des mains et des pieds), et qu'on peut avoir des signes plus atypiques comme des éruptions au niveau des membres, des parties génitales, ou une diarrhée. L'infection peut également se manifester simplement par un syndrome fébrile non spécifique. Généralement, cette maladie est considérée comme bénigne, et est spontanément résolutive en 7 à 10 jours.<sup>25,44</sup>

Il faut cependant être attentif aux signes cliniques décrits plus haut qui doivent alerter sur un risque plus élevé d'aggravation, comme une fièvre qui dure trop longtemps, avec des valeurs hautes, ou l'absence de vésicules orales et cutanées, notamment si le virus en cause est l'EV71 (il peut être donc judicieux dans ce cas d'identifier la souche virale au plus vite).<sup>23</sup>

### 4.2. Diagnostic biologique

#### 4.2.1. Marqueurs non virologiques d'intérêt

Lors d'une infection bénigne, un diagnostic biologique ne présente pas d'intérêt particulier. Par contre, lorsqu'on veut surveiller l'apparition de graves complications neurologiques et cardio-respiratoires, par exemple lorsqu'on sait que l'agent infectieux est l'EV71, ou lorsqu'on suspecte une atteinte neurologique, il est intéressant de pouvoir suivre certaines valeurs biologiques qui peuvent signer une aggravation de la pathologie.

L'un des facteurs principaux contribuant à l'évolution vers un œdème pulmonaire est la réponse systémique inflammatoire. Elle se manifeste par des taux élevés d'un certain nombre de cytokines : IL-6, IL-10, IL-13, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , une hyperglycémie, une

thrombocytose, une élévation des globules blancs mais aussi une lymphopénie avec un chute des taux de CD4, CD8 et naturels killers. Le suivi de ces facteurs n'est pas toujours réalisé en routine, notamment pour les cytokines, cela va surtout dépendre des moyens de l'hôpital et de la volonté du clinicien. Une pléiocytose du LCR signe une atteinte neurologique, de même qu'une élévation des cytokines pro-inflammatoires citées précédemment.<sup>2,6,19,20,43,45</sup>

Une variabilité anormale de la fréquence cardiaque et une élévation de la troponine I sont de bons prédicteurs de l'atteinte cardiaque, mais ce sont des examens coûteux et difficile à mettre en œuvre en pratique courante.<sup>6</sup>

#### 4.2.2. Diagnostic virologique

Les principaux virus en cause que sont le CVA16 et l'EV71, mais aussi les autres coxsackievirus comme le CVA6 ou le CVA10 majoritaires en France, se manifestent par des lésions cutané-muqueuses impossibles à distinguer les unes des autres.

Or, il peut être nécessaire d'identifier le virus en cause. En effet, comme décrits ci-dessus, l'EV71 est souvent la cause de complications neurologiques graves contrairement au CVA16 pour lequel on n'observe pas de complications.<sup>6,22</sup>

On peut également rappeler que les entérovirus sont responsables de 80 à 90% des méningites aiguës virales. Or, lors d'une méningite aiguë, les signes cliniques et biologiques ne sont pas toujours fiables. Il est donc primordial de pouvoir distinguer rapidement une étiologie virale généralement sans gravité et spontanément résolutive (bien qu'une méningite causée par l'EV71 peut s'aggraver très rapidement), d'une étiologie bactérienne plus grave qui va nécessiter un traitement antibiotique rapide. Le diagnostic de certitude repose aujourd'hui sur des techniques de PCR en temps réel qui permettent d'obtenir un résultat fiable en quelques heures. De ce fait, cela permet de diminuer les traitements antibiotiques probabilistes, ainsi que le coût et la durée d'hospitalisation.<sup>41</sup>

##### 4.2.2.1. Diagnostic direct

###### 4.2.2.1.1. Choix de l'échantillon

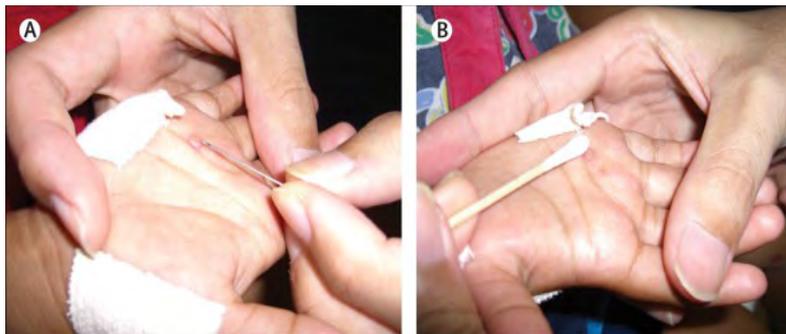
Les échantillons sont choisis en premier lieu en fonction des manifestations

cliniques. On peut utiliser des prélèvements de gorge, de selles, de vésicules, mais aussi des échantillons d'urine, de sérum ou de LCR.

La sensibilité et la spécificité vont être différentes selon le type d'échantillon utilisé. Les prélèvements issus de sites stériles (LCR, urines) vont être plus fiables que les prélèvements issus de sites non stériles comme les selles ou la gorge, où l'on peut plus facilement retrouver plusieurs souches simultanément. De plus, sachant que l'EV71 peut être sécrété dans la gorge jusqu'à 2 semaines après l'infection et jusqu'à 11 semaines après dans les selles, il n'est pas évident de savoir si c'est effectivement le virus en cause au moment du prélèvement.

Les échantillons de LCR seront plutôt réservés aux affections neuro-méningées, car la réplication du virus va se faire à ce niveau, bien que la sensibilité soit plus faible.

S'il n'y a pas d'atteinte du système nerveux, les recommandations pour une analyse fiable sont d'associer un prélèvement de gorge (porte d'entrée du virus) à un prélèvement du liquide d'au moins 2 vésicules cutanées, ou un prélèvement rectal (porte de sortie du virus) lorsque les lésions cutanées sont absentes.<sup>6,22</sup>



**Figure 11 : Prélèvement au niveau de vésicules de la main<sup>22</sup>**

#### 4.2.2.1.2. Isolement et identification du virus

La méthodologie de référence d'identification du virus permettant un typage précis de la souche passe par l'isolement sur culture cellulaire. Le principal problème de cette méthode est le temps qu'il faut avant d'avoir les résultats (jusqu'à 2 à 3 semaines de délai). Ceci est difficilement utilisable en clinique pour traiter un cas dans l'urgence. Des techniques de biologie moléculaire se sont maintenant considérablement développées, permettant des gains significatifs de temps et d'efficacité.<sup>6,22,46</sup>

*- Isolement sur culture cellulaire :*

Plusieurs types cellulaires peuvent être utilisés, parmi ceux-ci, les cellules les plus couramment utilisées (car les plus efficaces pour l'identification de l'EV71 et du CVA16) sont les cellules de rhabdomyosarcome humain, mais aussi des cellules de rein de singe « African Green Monkey » ou des fibroblastes humains. On peut rajouter d'autres types de cellules pour détecter d'autres souches d'entérovirus. L'effet cytopathique caractéristique (apparition de grandes cellules réfringentes) pourra être observable en 7 à 10 jours.<sup>6,22</sup>

*- Identification :*

Le virus, une fois isolé, peut être identifié par une méthode conventionnelle de séroneutralisation par un antisérum spécifique, avec un délai relativement important. On peut également utiliser des méthodes d'immunofluorescence avec des anticorps monoclonaux spécifiques du virus recherché. C'est une technique plutôt rapide et simple à mettre en œuvre, mais coûteuse.<sup>6</sup>

Actuellement les méthodes qui se développent de plus en plus pour l'identification des isolats de virus sont des techniques moléculaires d'amplification par PCR. Il existe plusieurs amorces pouvant cibler plusieurs gènes différents (VP1 surtout, mais aussi la partie 5' non codante). Le séquençage pourra se faire à la suite.<sup>6,22,46</sup>

*- Techniques de biologie moléculaire :*

Aujourd'hui, les laboratoires utilisent pour le diagnostic des techniques de RT-PCR en temps réel, qui sont beaucoup plus rapides, spécifiques et sensibles. De plus, les risques de contamination sont largement réduits (se fait en circuit fermé avec un minimum de manipulations). L'inconvénient est qu'il faut que les hôpitaux soient équipés, que le personnel soit formé, et qu'il y ait une bonne coopération entre le clinicien et le biologiste, ce qui n'est pas toujours le cas dans tous les hôpitaux.<sup>6,46</sup>

La technique de RT-PCR en temps réel repose sur l'amplification d'une séquence d'ARN cible par des amorces spécifiques (après transcription en ADNc), et ce produit est directement détecté grâce à des sondes marquées. Plusieurs cibles pourront être amplifiées en même temps dans un même tube grâce à l'ajout de plusieurs amorces (PCR multiplex).<sup>47</sup>

Selon ce que l'on recherche, on peut utiliser la région 5' non codante, ou les gènes codant VP4 ou VP2 pour de la surveillance de routine. Si l'on veut identifier

précisément le génotype (pour l'épidémiologie moléculaire par exemple), il faudra plutôt utiliser la séquence codante pour VP1, sachant que c'est la protéine la plus exposée et la plus importante pour l'interaction avec les cellules, et donc la plus encline à muter sous la pression immunologique. Cependant, il faut régulièrement créer de nouvelles amorces et sondes correspondant aux nouveaux génotypes qui apparaissent, afin de conserver la fiabilité du système.<sup>6</sup>

Parmi les nouvelles techniques en développement, on peut citer une association de deux RT-PCR en temps réel : une multiplex capable de détecter et de différencier l'EV71 et le CVA16, et une à large spectre capable de détecter la majorité de tous les autres HEV, cela en un temps très court. On a donc la possibilité d'identifier rapidement l'agent pathogène en cause dès les premières heures de l'infection, notamment en Chine, où les épidémies à EV71 posent un réel problème de santé publique.<sup>46</sup>

#### 4.2.2.2. Diagnostic indirect

Il est généralement inutile d'avoir recours à la sérologie pour le diagnostic d'une infection aiguë. En effet, l'interprétation s'avère longue et difficile, car la recherche d'une séroconversion doit se faire sur deux échantillons : un prélevé au début de la maladie et l'autre lors de la convalescence. Il faut que le taux d'anticorps neutralisant soit multiplié par 4. Or, les taux d'Ac peuvent avoir des valeurs très hautes dès le début, ou au contraire ils peuvent apparaître tardivement. De plus, il existe un très grand nombre de sérotypes, d'où un risque important de réactions d'immunité croisée.<sup>7,22,48</sup>

Ces techniques seront plutôt utilisées pour les études de séroépidémiologie, ainsi que pour l'élaboration de thérapeutiques et de vaccins.<sup>48</sup>

Cela peut aussi permettre de contrôler l'immunité post-vaccinale contre le poliovirus.<sup>13</sup>

## **PARTIE B : THÉRAPEUTIQUES ET CONSEILS À L'OFFICINE**

### **1. Prise en charge médicale**

Actuellement, la prise en charge du syndrome pieds-mains-bouche se heurte au problème de l'absence de traitements curatifs et préventifs efficaces et sûrs.

Les mesures de lutte mises en place pour l'instant sont des mesures préventives visant à limiter au maximum la propagation du virus au sein de la population, ainsi que des traitements symptomatiques tendant à stabiliser le patient, notamment en cas de développement de complications.

Cependant, de nombreuses recherches sont en cours, surtout en Chine et plus généralement dans les pays asiatiques touchés par ces épidémies de PMB, afin de commercialiser très prochainement de nouvelles thérapeutiques. Ainsi, 3 nouveaux vaccins sont sur le point d'être commercialisés, et 2 autres sont en phase I des essais cliniques.<sup>49</sup>

Plusieurs études ont montré qu'une surveillance accrue des patients en milieu hospitalier permet une prise en charge plus rapide et plus efficace lors l'aggravation de la pathologie, et par conséquent une diminution de la sévérité des atteintes et du risque de décès.<sup>23</sup>

Cependant, il est très difficile d'accorder la même attention à tous les enfants infectés en milieu hospitalier, au regard des moyens humains et financiers que cela implique, et sachant que dans la grande majorité des cas l'affection reste bénigne.

Ainsi, il est important de pouvoir identifier et reconnaître précocement et facilement les facteurs de risque de sévérité.<sup>23</sup>

#### **1.1. Recherche de facteurs de gravité**

Le facteur le plus significatif induisant un risque accru d'atteintes neurologiques est l'identification de l'EV71 comme agent étiologique. En effet, il est parfaitement démontré que ce virus est à l'origine de la grande majorité des cas sévères. Or, il n'est pas envisageable actuellement de faire un diagnostic virologique de routine pour tous les patients.

Il est donc indispensable de mettre en évidence des facteurs de risque accru de complications plus facilement identifiables au niveau clinique. Ainsi, les signes suivants ont été rapportés : une fièvre supérieure à 39°C pendant plus de 3 jours, l'absence d'ulcères dans la bouche ou au niveau des mains et des pieds, un tremblement des jambes, des rashes de type papules, une léthargie. Une leucocytose et une hyperglycémie sont généralement associées aux cas sévères, mais elles apparaissent souvent tardivement, alors que l'évolution défavorable est notable, ce qui les rend moins faciles à utiliser en tant que facteurs prédictifs de complications.<sup>22,23</sup>

Le jeune âge du patient est également un facteur de risque à prendre en compte. En Chine plus spécifiquement, le fait que le patient soit issu du monde rural est un facteur de risque au même titre que le jeune âge ou l'infection par l'EV71.<sup>50</sup>

De même, en Chine, les jeunes enfants migrants sont une population à risque, car ils jouent un rôle central dans la transmission des virus. En effet, les migrants représentent une forte proportion de la population dans les régions les plus densément peuplées, et ils ont plus difficilement accès aux soins médicaux.<sup>51</sup>

## 1.2. Traitement médical en ambulatoire

Sachant qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique, la prise en charge médicale sera purement symptomatique. En cas de syndrome bénin, les symptômes régressent spontanément en une semaine à 10 jours environ. Par contre, des récurrences sont possibles car comme plusieurs virus peuvent induire ce même syndrome, l'immunisation contre un virus spécifique ne protège pas systématiquement contre les autres.<sup>14,33,34</sup>

On retrouvera principalement le paracétamol prescrit comme antipyrétique, et également comme antalgique, notamment lorsque les ulcérations buccales sont douloureuses et gênent l'alimentation.<sup>14,33</sup>

Il faut également préserver au maximum l'hydratation du patient en le faisant boire très régulièrement.<sup>14</sup>

L'Aciclovir est quelquefois utilisé, hors du cadre de son autorisation de mise sur le marché. L'indication de ce médicament est le traitement des infections à VZV (Varicelle Zona virus) et à HSV (Herpès Simplex virus). Ici, il semblerait qu'il puisse raccourcir la durée de l'affection et diminuer l'intensité des symptômes, mais aucune

étude ne le prouve.<sup>33,52</sup>

### 1.3. Traitement médical en cas d'hospitalisation

Dès lors qu'un cas est identifié comme susceptible de développer des complications sévères car il souffre des signes présentés précédemment, ou qu'il présente des symptômes signant une atteinte neurologique (vomissements, syndrome méningé, secousses myocloniques, tachycardie, tachypnée) il devra être hospitalisé afin de bénéficier d'un monitoring attentif au niveau neurologique et hémodynamique. Ainsi, en cas d'aggravation fulgurante, les traitements de soutien pourront être administrés au plus vite afin de diminuer la morbidité et la mortalité.<sup>6,19</sup>

Certaines molécules sont régulièrement utilisées, bien qu'elles n'aient pas l'indication pour cela.

Les Immunoglobulines intraveineuses (IVIg) sont régulièrement utilisées, notamment à Taïwan ou à Sarawak. Administrées précocement lors de l'atteinte du système nerveux autonome, elles permettent une évolution généralement favorable en empêchant l'œdème pulmonaire fulgurant qui est le plus souvent fatal. Les IVIg ont une action anti-inflammatoire et font ainsi diminuer les taux de cytokines pro-inflammatoires, et elles favoriseraient également la neutralisation du virus.

Cependant, aucune étude ne prouve de façon stricte l'efficacité de cette thérapeutique (pas d'essai randomisé en double aveugle contre placebo). De plus, ce sont des produits non dénués de risques et particulièrement onéreux.<sup>6,19,22,42</sup>

Les patients sévèrement atteints et hémodynamiquement instables doivent parfois bénéficier d'une intubation et d'une assistance respiratoire, mais aussi de mesures de réhydratation intraveineuse et de maintien de la fonction cardiaque le plus tôt possible. La Milrinone a montré une bonne efficacité dans cette dernière indication en réduisant la mortalité chez un groupe d'enfants à Taïwan.<sup>6,22</sup> Cette molécule est un inhibiteur de la phosphodiesterase III, qui empêche la dégradation de l'AMPc (au niveau cardiaque) et du GMPc (au niveau vasculaire). Elle va donc avoir un effet inotrope positif (augmente la force de contraction cardiaque) et un effet vasodilatateur périphérique, ce qui permet à court terme de traiter l'insuffisance cardiaque aiguë congestive.<sup>53</sup>

Un certain nombre de molécules antivirales sont en développement afin de lutter contre les infections à entérovirus. On peut citer le Pléconaril, qui est un inhibiteur de capsid (inhibe la liaison virale et la décapsidation). Il va être actif sur un certain nombre d'entérovirus, mais pas sur l'entérovirus 71.<sup>54</sup>

La Ribavirine (utilisée actuellement pour traiter l'hépatite C, l'hépatite E et le virus syncytial respiratoire) a montré une bonne efficacité (diminution de la charge virale dans les tissus et diminution de la morbidité/mortalité lors de l'étude chez les souris). De plus, une autre étude avait démontré la réduction de la mortalité chez les souris grâce à l'interféron alpha. Ainsi, on peut envisager une association Ribavirine et Interféron alpha contre les infections à EV71, comme c'est déjà le cas dans le traitement de l'hépatite C.<sup>55</sup>

Des recherches sont également en cours sur la Suramine. Cette molécule est déjà utilisée depuis de nombreuses années pour lutter de façon prophylactique et thérapeutique contre la trypanosomose (maladie du sommeil). Elle a également fait l'objet d'études dans le traitement du VIH, de l'hépatite B, et comme anticancéreux.

Dans le cas de l'EV71, il est mis en évidence in vitro sa capacité à inhiber la prolifération de ce virus en empêchant sa liaison aux cellules hôtes, mais aussi en bloquant les étapes suivantes de l'infection, telles que la décapsidation, la traduction ou encore la réplication.<sup>56</sup>

## **2. Vaccination**

Sachant le nombre limité de thérapeutiques existantes et la difficulté à contenir ces épidémies, les pays asiatiques les plus touchés, avec la Chine en première ligne, axent leurs recherches sur le développement de la vaccination. C'est actuellement la solution qui paraît la plus adaptée au contrôle de la maladie, en prenant comme modèle l'exemple de la poliomyélite.

Outre le développement pharmaceutique de vaccins efficaces et sûrs, le défi passe aussi par la mise en œuvre d'une stratégie de vaccination optimale du point de vue sanitaire et économique.<sup>57</sup>

Actuellement, trois laboratoires chinois ont mis au point un vaccin contre l'EV71 qui semble sûr et efficace. Ils ont terminé la phase III des essais cliniques et attendent l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la CFDA (China Food and Drug Administration).<sup>57</sup>

Ces 3 vaccins présentent un bon profil de sécurité et d'efficacité chez les enfants de moins de 6 ans, avec plus de 90% d'efficacité et une bonne tolérance. Les trois ont utilisé le sous-génotype C4 de l'EV71, puisque c'est la souche majoritaire qui circule dans le pays, et malgré qu'il ne protège pas contre le CVA16, il permet une immunisation contre d'autres sous-génotypes de l'EV71.<sup>57,58</sup>

Malgré ces bons résultats, de nombreux points doivent être approfondis et de nombreuses questions doivent être posées avant de pouvoir mettre en œuvre une politique de vaccination à grande échelle. En effet, la stratégie d'immunisation doit dépendre de l'étude de différents facteurs :

- Age de la population ciblée
- Schéma d'immunisation
- Possibilité de co-administration avec d'autres vaccins sans gêner l'efficacité des uns ou des autres
- Coût financier
- Intégration ou pas dans le Programme National d'Immunisation (pour cela il faut que les Autorités aient les moyens financiers et que le vaccin reste efficace et sûr lors de l'administration à un grand nombre de personnes dans des régions différentes, entre autres considérations politiques)
- Mise en œuvre d'une campagne massive de rattrapage de la vaccination
- Acceptation du public
- Capacité de production des laboratoires
- Effets à long terme de la vaccination (difficile à évaluer).<sup>49,57</sup>

**Tableau 2 : Comparatifs des 3 vaccins chinois**<sup>57,58</sup>

Laboratoires		Sinovac	CAMS(Chinese Academy of Medical Science)	Beijing Vigoo
Processus de fabrication	Lignées cellulaires	Cellules Vero	Cellules diploïdes humaines KMB-17	Cellules Vero
	Sous-génotype d'EV71	C4	C4	C4
	Type de vaccin	Virus inactivé	Virus inactivé	Virus inactivé
Essais cliniques	Stade actuel	Phases 1, 2 et 3 terminées	Phases 1, 2 et 3 terminées	Phases 1, 2 et 3 terminées
	Dosage EV71 ( µg)	400 U/0,5 ml (1,0 µg)	100 U/0,5 ml	320 U/0,5 ml (0,5 µg)
	Population cible	Enfants de 6 à 35 mois	Enfants de 6 à 71 mois	Enfants de 6 à 35 mois
	Schéma d'administration	2 doses à 28 jours d'intervalle	2 doses à 28 jours d'intervalle	2 doses à 28 jours d'intervalle
	Efficacité du vaccin	94,8%	97,4%	90,9%

La mise au point de ces vaccins monovalents est un premier pas vers le développement (déjà en cours) de vaccins multivalents plus intéressants car ils permettraient de cibler en même temps les différentes souches virales responsables du syndrome PMB (EV71 et CVA16 par exemple, ou encore CVA6 et CVA10). En effet, même s'ils sont très efficaces contre l'EV71, ils le seront beaucoup moins contre le PMB en général. Il sera donc difficile de faire accepter au public un vaccin dont l'efficacité contre le PMB est limitée.<sup>59</sup>

### 3. Prévention et conseils à l'officine

#### 3.1. Mesures de prévention et de contrôle de l'épidémie dans les pays à forte endémie

La détection précoce des épidémies et la reconnaissance rapide des rares cas susceptibles de développer des formes sévères est pour l'instant la meilleure solution pour diminuer l'impact de la maladie. Ainsi, la majorité des pays de la région Asie

Pacifique ont mis en place des réseaux de surveillance pour suivre l'évolution de ce virus.<sup>6,42</sup>

A Taïwan par exemple, la surveillance du PMB a débuté en 1997, un an avant la grande épidémie de 1998. Ainsi, dès que le nombre de cas a fortement augmenté, des campagnes d'information dans les médias ont été lancées afin d'alerter la population sur le risque et sur l'importance des règles d'hygiène à suivre pour limiter la propagation (lavage des mains, éviter le contact entre enfants infectés et non infectés, confiner les enfants au domicile). Or, ces actions ont eu un impact limité, les autorités ont donc décidé la mise en place de règles plus strictes avec notamment la fermeture d'écoles et de crèches. Cependant il est difficile de prouver l'impact réel de ces mesures sur l'évolution de l'épidémie.<sup>42</sup>

Les mesures d'intervention devront être adaptées au mieux au contexte local de chaque pays ou de chaque région (dans un grand pays comme la Chine, le risque et la vulnérabilité ne sont pas les mêmes selon les régions).<sup>6</sup>

Le guide de l'OMS consigne 8 principales mesures qui peuvent être prises pour gérer au mieux ces épidémies de PMB :<sup>6</sup>

- 1) Établir et renforcer la surveillance ;
- 2) Conduire des campagnes d'information et d'éducation sur une bonne hygiène et sur les installations sanitaires de base pour limiter la propagation ;
- 3) Fournir une assistance aux jardins d'enfants, aux garderies et aux écoles durant l'épidémie ;
- 4) Renforcer les mesures de contrôle de l'infection dans les établissements de santé et la communauté ;
- 5) Amélioration des services pour la gestion des cas cliniques, particulièrement pour les cas sévères nécessitant des soins médicaux intensifs ;
- 6) Échanger les informations et diffusion des meilleures pratiques relatives à la prise en charge du PMB, particulièrement pendant les épidémies ;
- 7) Fournir un cadre administratif aux agences nationales pour réaliser des choix de prévention et de contrôle, y compris :
  - la délégation des pouvoirs d'agir aux ministères clés, y compris à travers une législation favorable,
  - le développement de mécanismes pour établir et soutenir la collaboration interinstitutionnelle,

- le renforcement de la coordination de la communication du risque, au travers de messages précis et cohérents pour le public ;

8) Surveillance et évaluation.

### 3.2. Conseils à l'officine

En se recentrant sur le cas de la France, le syndrome pieds-mains-bouche est une pathologie bénigne dans la grande majorité des cas, et peut survenir par petites épidémies saisonnières. Cependant il faut garder en tête que quelquefois des complications peuvent survenir, avec de graves conséquences dans certains cas.

On peut avoir à faire face à l'officine au questionnement de parents dont les propres enfants ou ceux de l'entourage sont atteints.

Dès les premiers signes, on peut apporter une réponse symptomatique en proposant du paracétamol afin de faire diminuer la fièvre et la douleur, ou des solutions de réhydratation pour éviter une déshydratation (d'autant plus que la diarrhée peut être un des symptômes). On peut proposer des analgésiques et antiseptiques locaux indiqués pour les aphtes. Il est tout de même important de rappeler qu'une consultation médicale est nécessaire afin de faire un examen clinique et d'établir un diagnostic clinique précis, et surtout d'identifier certains signes qui peuvent annoncer l'apparition de complications.

Dans certaines régions, notamment dans l'agglomération de Clermont-Ferrand, le réseau sentinelle de pédiatres mis en place en 2010 (pour le CNR Entérovirus et l'InVS) permet une meilleure sensibilisation des pédiatres à cette pathologie, et conduit à des prélèvements systématiques qui permettront un génotypage de l'entérovirus en cause à des fins épidémiologiques.<sup>26</sup>

On peut expliquer au patient que dans la plupart des cas, la pathologie est spontanément résolutive en 7 à 10 jours et qu'un traitement spécifique n'est pas nécessaire. Il faut bien penser à prévenir la déshydratation, surtout lorsque les lésions buccales sont douloureuses et qu'elles gênent l'alimentation. En ce qui concerne l'alimentation, il faut éviter les aliments acides, épicés, salés, et préférer des textures molles ou liquides, plutôt froids ou tièdes.

On peut aussi prévenir que les ongles peuvent être abîmés (onychomadèse), même

plusieurs semaines après l'affection aiguë, mais que c'est généralement spontanément résolutif.

Par contre, la prévention de la contamination de l'entourage passe par un certain nombre de règles d'hygiène élémentaires:

- Lavages des mains soigneux et fréquents, surtout après le passage aux toilettes ou le changement de couche, ou avant la manipulation d'aliments
- Nettoyer soigneusement les surfaces en contact avec la personne infectée (les jouets ou poignées de porte par exemple) avec un désinfectant de type javel si possible,
- Eviter au maximum le contact avec des personnes immunodéprimées ou des femmes enceintes,
- Utiliser un savon doux pour la toilette, et laver les vêtements régulièrement,
- Utiliser des mouchoirs jetables et ne pas les conserver, se laver les mains après s'être mouché,
- L'éviction scolaire ou du lieu de garde (crèche par exemple) n'est pas obligatoire, mais peut permettre une diminution du risque de contagion, même si l'enfant était contagieux pendant la période d'incubation.

Il faut également savoir que les recontaminations sont possibles puisque les virus responsables sont multiples.

Lors d'un voyage dans les pays touchés par ces fortes épidémies à entérovirus 71 (Asie Pacifique), surtout en période chaude (été et début d'automne) et accompagné de jeunes enfants, il est bon de connaître l'existence de ce problème là-bas. Néanmoins les mesures de prévention à respecter sont les mêmes règles d'hygiène que pour les autres pathologies bactériennes ou virales (à savoir le lavage des mains, faire attention à la nourriture et à l'eau de boisson ou de baignade...).

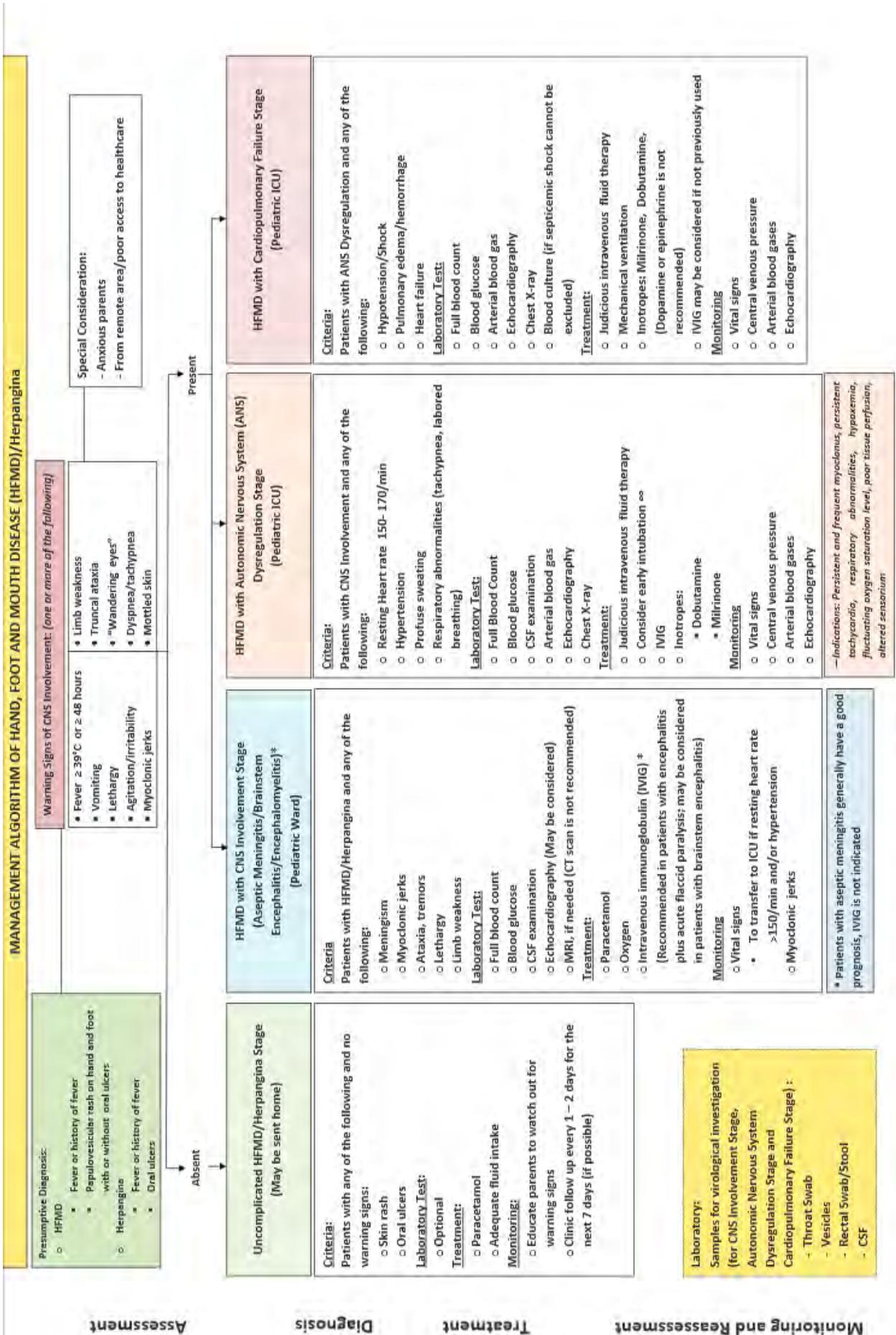
## CONCLUSION

Bien que le risque de complications soit toujours présent, le syndrome pieds-mains-bouche est une pathologie virale qui peut paraître présenter peu de risques dans notre pays, mais qui représente un véritable problème de santé publique au niveau mondial, avec déjà des milliers de morts dans la zone Asie Pacifique. Il faut donc rester très vigilant quant à la propagation de souches virales mortelles qui ne touchent pas encore notre pays mais qui pourraient le faire dans un avenir proche du fait de l'importante mobilité des personnes au niveau international.

Cependant, on pourra certainement compter très prochainement sur de nouvelles thérapeutiques car la recherche est très active dans ce domaine, et plus particulièrement en Chine, avec la mise à disposition probablement d'ici quelques mois des premiers vaccins.

En France, le pharmacien d'officine, grâce à sa disponibilité et à sa proximité avec le patient, est souvent consulté en premier dans la démarche d'une personne dont l'enfant ou lui-même est malade. Ainsi, le pharmacien doit connaître cette maladie afin de rassurer et d'orienter au mieux ces patients dans la prise en charge de cette pathologie.

# Annexe 1 : Guide de l'OMS : gestion du syndrome pieds-mains-bouche<sup>6</sup>



## Annexe 2 : Fiche conseil à l'officine

### Fiche conseil : syndrome pieds-mains-bouche



- Dû aux coxsackievirus +++
- Age < 10 ans, âge < 5 ans +++
- Saison : printemps, été, début automne
- Notion d'épidémie (écoles, crèches,...)
- Incubation de 3 à 6 jours, guérison spontanée en 7 à 10 jours
- Syndrome fébrile environ 48h puis éruption caractéristique dans la bouche, sur les mains, les pieds, +/- sur les fesses et zone génitale, +/- diarrhée
- Possible absence de certains signes ou signes atypiques
- Possible atteinte des ongles

- > Toujours conseiller une consultation médicale, d'autant plus si signes atypiques, fièvre élevée, léthargie.
- > Confusions possibles : Varicelle, herpès, aphtes...

#### Conseils :

- Attention à la déshydratation, surtout chez les plus petits
- Alimentation adaptée (texture souple, aliments froids ou tiède, éviter les épices, le sel, l'acidité)
- Lavage des mains soigneux et fréquent
- Désinfection des surfaces à la javel
- Utilisation de mouchoirs jetables
- Dans la mesure du possible, mesures d'évitement des enfants non malades, des femmes enceintes et personnes immunodéprimées



#### Traitements symptomatiques :

- Paracétamol antalgique et antipyrétique
- Produits analgésiques et antiseptiques locaux contre les aphtes
- Antiseptique cutané si lésions à risque de se surinfecter

## BIBLIOGRAPHIE :

1. ICTV Virus Taxonomy 2013. at <<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>>
2. Solomon, T. *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect. Dis.* **10**, 778–790 (2010).
3. Christophe Pasquier, Stéphane Bertagnoli, Daniel Dunia & Jacques Izopet. *Virologie humaine et zoonoses- Cours et fiches de synthèse.* (2013).
4. McMinn, P. *et al.* Phylogenetic Analysis of Enterovirus 71 Strains Isolated during Linked Epidemics in Malaysia, Singapore, and Western Australia. *J. Virol.* **75**, 7732–7738 (2001).
5. Han, J.-F. *et al.* Antibody dependent enhancement infection of enterovirus 71 in vitro and in vivo. *Virol. J.* **8**, 106 (2011).
6. World Health Organisation Regional Office for the Western Pacific Region & Regional Emerging Diseases Intervention (REDI) Centre. A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand' Foot and Mouth Disease (HFMD). (2011).
7. Andréoletti, L. Entérovirus. *EMC - Mal. Infect.* **7**, 1–15 (2010).
8. Lin, J.-Y. & Shih, S.-R. Cell and tissue tropism of enterovirus 71 and other enteroviruses infections. *J. Biomed. Sci.* **21**, 18 (2014).
9. Bragard *et al.* Picornavirus. *Initiation à la virologie UCLouvain* (2014). at <[http://www.afd-ld.org/~fdp\\_viro/content.php?page=picorna](http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=picorna)>
10. Yamayoshi, S., Fujii, K. & Koike, S. Scavenger receptor b2 as a receptor for hand, foot, and mouth disease and severe neurological diseases. *Front. Microbiol.* **3**, 32 (2012).
11. Sun, Y., Guo, Y. & Lou, Z. Formation and working mechanism of the picornavirus VPg uridylylation complex. *Curr. Opin. Virol.* **9**, 24–30 (2014).
12. Jameel M. Inal & Samireh Jorfi. Coxsackievirus B transmission and possible new roles for extracellular vesicles. *Biochem. Soc. Trans.* **41**, 299–302 (2013).
13. V. Bianchi, S. El Anbassi & N. Duployez. *Bactériologie Virologie.* (2013).
14. WPRO | Hand, Foot and Mouth Disease Information Sheet. at <[http://www.wpro.who.int/emerging\\_diseases/hfmd.information.sheet/en/](http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/hfmd.information.sheet/en/)>

16. Xun, M., Ma, C.-F., Du, Q.-L., Ji, Y.-H. & Xu, J.-R. Differential expression of miRNAs in enterovirus 71-infected cells. *Virology* **12**, 56 (2015).
17. Wang, S.-M. *et al.* Enterovirus 71 infection of monocytes with antibody-dependent enhancement. *Clin. Vaccine Immunol. CVI* **17**, 1517–1523 (2010).
18. Névine Fahmy El Khatib. Comparaison de l'immunité des enfants Chinois et Français par rapport au syndrome Pieds-Mains-Bouche : Rôle de la vaccination anti-polio. (Université René Descartes Paris V et institut Pasteur Shanghai, 2012).
19. Lin, T. Y. *et al.* Different proinflammatory reactions in fatal and non-fatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy. *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992* **91**, 632–635 (2002).
20. Wang, S.-M. *et al.* Pathogenesis of Enterovirus 71 Brainstem Encephalitis in Pediatric Patients: Roles of Cytokines and Cellular Immune Activation in Patients with Pulmonary Edema. *J. Infect. Dis.* **188**, 564–570 (2003).
21. Chang, L.-Y. *et al.* HLA-A33 Is Associated With Susceptibility to Enterovirus 71 Infection. *Pediatrics* **122**, 1271–1276 (2008).
22. Ooi, M. H., Wong, S. C., Lewthwaite, P., Cardoso, M. J. & Solomon, T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol.* **9**, 1097–1105 (2010).
23. Yang, T., Xu, G., Dong, H., Ye, M. & He, T. A case–control study of risk factors for severe hand–foot–mouth disease among children in Ningbo, China, 2010–2011. *Eur. J. Pediatr.* **171**, 1359–1364 (2012).
24. Blomberg, J. *et al.* Letter: New enterovirus type associated with epidemic of aseptic meningitis and-or hand, foot, and mouth disease. *Lancet* **2**, 112 (1974).
25. Département International et Tropical, InVS. Epidémie de syndrome mains-pieds-bouche à entérovirus Ev71 en Asie. 6 mai 2008. (2008).
26. A. Mirand. Surveillance de la maladie pied-main-bouche : Bilan du réseau de surveillance à 3 ans. (2013).
27. T. Hubiche *et al.* Description clinicovirologique du syndrome pieds-mains-bouche en France : étude observationnelle prospective multicentrique 2010-2011. *Journal de*

*dermatologie pédiatrique* A57–A58 (2011).

28. Zhang, L. & Wilson, D. P. Trends in Notifiable Infectious Diseases in China: Implications for Surveillance and Population Health Policy. *PLoS ONE* **7**, e31076 (2012).
29. Huang, X. *et al.* Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in henan, china, 2008-2013. *Sci. Rep.* **5**, 8904 (2015).
30. Xing, W. *et al.* Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* **14**, 308–318 (2014).
31. WHO western pacific region. Hand, foot and mouth disease situation update. (2015).
32. Chaine, B. & Janier. Dermatoses virales : herpès, varicelle, zona, dermatoses à poxvirus et entérovirus. *EMC Elsevier Masson SAS Podol.* **27-070-B-15**, (2010).
33. Gillard, P. & De la Brassinne, M. La maladie pieds-mains-bouche, une affection pas tout à fait bénigne : rappel clinique et complications possibles. *Rev. Médicale Liège* **58**, 635–637 (2003).
34. Berthélémy, S. Les infections virales éruptives. *Actual. Pharm.* 23–28 (2010).
35. P. Lott, J. *et al.* Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* **69**, 736–741 (2013).
36. M Feder Jr, H., Bennett, N. & F Modlin, J. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect. Dis.* **14**, 83–86 (2014).
37. Samimi, M., Huttenberger, B. & Goga, D. Diagnostic des ulcérations buccales de l'enfant. *Arch. Pédiatrie* **16**, 521–523 (2009).
38. Vaillant, L. & Bernez, A. Aptides et aphtoses. *EMC - Traité Médecine AKOS* **4**, 1–7 (2009).
39. Astruc, J. & Bernard, F. Diagnostic des éruptions courantes de l'enfant et du nourrisson. *Encycl. Méd.-Chir.* 9 p. (2001).
40. Roujeau, J.-C. Érythème polymorphe. *EMC - Dermatol.* **3**, 1–9 (2008).
41. Méchaï, F. *et al.* Caractéristiques clinicobiologiques des méningites à Enterovirus de l'adulte : étude de 59 cas. *Rev. Médecine Interne* **31**, 596–599 (2010).
42. McMinn, P. C. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public

- health significance. *FEMS Microbiol. Rev.* **26**, 91–107 (2002).
43. Lin, T.-Y., Hsia, S.-H., Huang, Y.-C., Wu, C.-T. & Chang, L.-Y. Proinflammatory Cytokine Reactions in Enterovirus 71 Infections of the Central Nervous System. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 269–274 (2003).
  44. Gouvernement du Canada, A. de la santé publique du C. Maladie mains-pieds-bouche liée à l'entérovirus 71 - Fiche de renseignements - Agence de la santé publique du Canada. *Agence de la santé publique du Canada* (2008). at <<http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/ev71-fra.php>>
  45. Weng, K.-F., Chen, L.-L., Huang, P.-N. & Shih, S.-R. Neural pathogenesis of enterovirus 71 infection. *Microbes Infect.* **12**, 505–510 (2010).
  46. Cui, A. *et al.* The Development and Application of the Two Real-Time RT-PCR Assays to Detect the Pathogen of HFMD. *PLoS ONE* **8**, e61451 (2013).
  47. Lamoril, J., Bogard, M., Ameziane, N., Deybach, J.-C. & Bouizegarène, P. Biologie moléculaire et microbiologie clinique en 2007. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* **22**, 5–18 (2007).
  48. Mei Zeng *et al.* Seroepidemiology of Enterovirus 71 infection prior to the 2011 season in children in Shanghai. *J. Clin. Virol.* **10.1016**, 5 (2012).
  49. Liang, Z. & Wang, J. EV71 vaccine, an invaluable gift for children. *Clin. Transl. Immunol.* **3**, e28 (2014).
  50. Epidemiological characteristics of hand-foot-and-mouth disease in China, 2008-2012. at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/docadis/ups-tlse.fr/pmc/articles/PMC4035015/>>
  51. Xu, Zhiyin *et al.* The population-based health effect of hand, foot and mouth disease in children in Shanghai. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **33**, 448–452 (2014).
  52. Shelley, W. B., Hashim, M. & Shelley, E. D. Acyclovir in the treatment of hand-foot-and-mouth disease. *Cutis* **57**, 232–234 (1996).
  53. D. Vital Durand & C. Le Jeunne. *DOROSZ- Guide pratique des médicaments*. (Maloine, 2015).
  54. Abzug, M. J. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J. Infect.* **68 Suppl 1**, S108–114 (2014).
  55. Li, Z.-H. *et al.* Ribavirin reduces mortality in enterovirus 71-infected mice by decreasing

- viral replication. *J. Infect. Dis.* **197**, 854–857 (2008).
56. Wang Y, Qing J, Sun Y & Rao Z. Suramin inhibits EV71 infection. *Antiviral Res.* **103**, 1–6 (2014).
57. Li, L., Yin, H., An, Z. & Feng, Z. Considerations for developing an immunization strategy with enterovirus 71 vaccine. *Vaccine* **33**, 1107–1112 (2015).
58. Liu, C.-C., Chow, Y.-H., Chong, P. & Klein, M. Prospect and challenges for the development of multivalent vaccines against hand, foot and mouth diseases. *Vaccine* **32**, 6177–6182 (2014).
59. Liu, Q., Tong, X. & Huang, Z. Towards broadly protective polyvalent vaccines against hand, foot and mouth disease. *Microbes Infect. Inst. Pasteur* **17**, 155–162 (2015).

## **Description virologique, clinique et épidémiologique du syndrome pieds-mains-bouche en France, traitements et conseils à l'officine.**

Le syndrome pieds-mains-bouche est une affection virale majoritairement causée par le coxsackievirus A16 ou par l'entérovirus 71 et touche les jeunes enfants de moins de 10 ans. Il se manifeste par un syndrome fébrile suivi d'une éruption cutanée caractéristique dans la bouche, sur les mains et sur les pieds. Cette maladie est généralement sans gravité et spontanément résolutive en 7 à 10 jours. Cependant, dans la grande région de l'Asie de l'Est, l'entérovirus 71 peut être à l'origine de complications neurologiques graves telles que des méningites, paralysies flasques aiguës ou encéphalites, et peut même conduire au décès du patient. Cet entérovirus représente un réel problème de santé publique dans ces régions, où il provoque depuis une dizaine d'années de vastes épidémies avec des millions de cas et des milliers de morts. L'enjeu majeur de la lutte contre ce virus réside dans la mise au point de vaccins et de traitements efficaces, car actuellement aucun traitement antiviral spécifique n'existe. En France, bien qu'elle soit relativement courante, cette maladie est souvent mal connue par le public, et le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de première ligne pour informer et orienter les patients sur la prise en charge de cette maladie.

---

## **Virological, clinical and epidemiological description of hand, foot and mouth disease in France and in Asia, treatments and counseling at the pharmacy.**

Hand, foot and mouth disease is a viral infection caused in the majority of cases by viruses such as coxsackievirus A16 or enterovirus 71 and which affects young children under the age of 10. First symptoms are tiredness and fever followed by sores and blisters in the mouth also occurring on the hands and feet. The illness itself doesn't usually pose a serious threat, and is a self-limiting condition with symptoms usually subsiding after 7 to 10 days. Having said this, in the larger area of East Asia, the enterovirus 71 could be the cause of serious brain infections such as aseptic meningitis, acute flacid paralysis or encephalitis and even leading to death of the patient. This enterovirus presents a real threat to public health in this region, where, since tens of years it has been responsible for huge epidemics with millions of cases and thousands of deaths. The major issue here is to continue the fight against this virus by perfecting vaccines and effective treatment, as today there is no known cure for it.

In France, although it is relatively common, this disease is often unknown to the public, and the pharmacist is a primary health care professional to inform and guide patients on the treatment of this disease.

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : Syndrome pieds-mains-bouche, coxsackievirus, enterovirus 71, épidémiologie, conseils à l'officine.**

---

**Directeur de thèse : Chapuy-Regaud Sabine**