

INFECTION NÉONATALE PRÉCOCE À ENTÉROVIRUS : QUAND FAUT-IL Y PENSER ?

Cas cliniques et revue de la littérature

D. LAGAE (1), V. RIGO (2), J-M. SENTERRE (3), M. KALENGA (4), J. PIÉART (2)

RÉSUMÉ : Les entérovirus (EV), peuvent causer des infections néonatales dont les manifestations sont extrêmement variables, mimant parfois celles d'un sepsis bactérien. Bien qu'elles soient responsables d'un taux élevé de morbidité et de mortalité, leur recherche ne fait pas partie du bilan classique devant une suspicion d'infection néonatale. Au cours du mois de juin 2013, nous avons identifié 3 cas de méningite à EV dans le service de néonatalogie. La symptomatologie était dominée par une irritabilité, dans un contexte de fièvre, au cours de la première semaine de vie. Le diagnostic a été posé par Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) EV sur le liquide céphalo-rachidien (LCR). La RT-PCR était également positive sur le sang chez les 2 patients testés. Dans les 3 cas, l'évolution a été rapidement favorable.

Ces observations, ainsi que la revue de la littérature, suggèrent qu'une RT-PCR EV sur le LCR devrait être réalisée systématiquement lorsqu'une méningite néonatale est soupçonnée. L'absence de signes spécifiques, la fréquence de l'infection à EV et la possibilité de réduire les durées d'hospitalisation et d'antibiothérapie justifient la réalisation précoce d'une RT-PCR sur le sang des nouveau-nés admis pour infection néonatale.

MOTS-CLÉS : Infection néonatale précoce - Entérovirus - Néonatalogie

**EARLY ENTEROVIRUS NEONATAL INFECTION :
WHEN SHOULD WE THINK ABOUT IT ?**

SUMMARY : Enterovirus (EV) may cause a broad spectrum of clinical syndromes and even cause a sepsis-like picture. Although they are responsible for high morbidity and mortality rates, viral testing does not appear in the algorithms for the evaluation of neonatal infections. During the month of June 2013, we identified 3 cases of EV meningitis in our unit of neonatology. All three infants had fever during the first week of life and their clinical examination revealed an irritability. The EV infection was detected by Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) EV on the cerebrospinal fluid (CSF). Two of the patients also had a positive RT-PCR EV in the blood. The 3 newborns were discharged from the hospital after a few days with no adverse outcome.

Our clinical observations and the literature review suggest that EV infections in neonates ought to be identified as soon as possible by an early RT-PCR EV on the blood, and on the CSF if a lumbar puncture is indicated. This could help reduce the administration of antibiotics and the length of hospital stay.

KEYWORDS : Neonatal early-onset sepsis - Enterovirus - Neonatology

INTRODUCTION

Le rôle des entérovirus (EV) dans les infections néonatales est mal connu. Dans une étude rétrospective réalisée aux Pays-Bas (1), 1 % des nouveau-nés prématurés ou nés à terme présentaient une infection virale symptomatique au cours de leur séjour au centre néonatal. L'agent causal était un EV dans 39 % des cas. Dix pour cent des patients touchés décédaient ou gardaient des séquelles sévères. Une autre étude américaine a montré que plus de 25 % d'enfants fébriles, âgés de 0 à 90 jours et suspects de sepsis, étaient infectés par un EV. Durant les périodes épidémiques, cette proportion augmentait jusqu'à 50 % (2).

Les EV sont des virus à ARN de petite taille de la famille des picornavirus. Ces virus stables peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante et résister à l'acidité gastrique, propriétés idéales pour une transmission féco-orale (3, 4). La transmission périnatale peut être anté-, per- ou postnatale. La transmission anténatale, par voie transplacentaire ou par voie ascendante, est prouvée par la description d'infection à EV dès le premier jour de vie, la mise en évidence du virus sur un frottis de gorge ou du rectum prélevé avant 3 jours de vie, et par la présence d'IgM dans le sang avant 5 jours de vie (5). Dans ce cas, le virus peut également être retrouvé dans le liquide amniotique, le sang du cordon ombilical ainsi que sur des tissus prélevés chez des fœtus décédés *in utero* (5). La transmission perpartale se fait par le contact avec les sécrétions vaginales, le sang ou les selles de la mère. En post-natal, le virus est soit manuporté, soit propagé par les sécrétions oropharyngées (1).

Après pénétration dans l'organisme par voie digestive ou respiratoire, le virus s'installe dans le pharynx ou le tube digestif pour se multiplier dans les amygdales, les ganglions cervicaux,

(1) Assistante Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Liège.

(2) Chef de clinique, (4) Chef de Service, Service de Néonatalogie, CHR Citadelle Liège.

(3) Chef de Service adjoint, Service de Microbiologie et de Biologie moléculaire, CHR Citadelle Liège.

les plaques de Peyer ou les ganglions mésentériques. Une première virémie, dite mineure, permet au virus de rejoindre un ou plusieurs sites tels que le système nerveux central, le cœur, le foie, le système respiratoire ou la peau. Le virus prolifère à nouveau dans ces localisations et une seconde virémie, dite majeure, permet au virus d'infecter ou de réinfecter le système nerveux central (3, 6).

La fréquence et la gravité des infections à EV sont inversement proportionnelles à l'âge du sujet (3, 7). Cependant, la recherche des EV chez des enfants présentant des symptômes d'infection néonatale précoce (< 72 heures de vie pour les enfants de très faible poids de naissance, < 7 jours pour les autres) (8, 9) n'est pas systématique en néonatalogie et ne fait pas partie des algorithmes publiés. Plusieurs études, dont celle de Byington et coll. (2), ont pourtant montré que la recherche d'EV dans les infections néonatales précoces ou tardives, permet de diminuer la durée de l'antibiothérapie et celle de l'hospitalisation, avec une réduction nette du coût des soins et de la séparation mère-enfant (10, 11). De plus, un diagnostic précoce permet de prendre les mesures d'isolement nécessaires pour prévenir la dissémination du virus au sein de l'unité (12).

Nous rapportons ici l'histoire de trois nouveau-nés ayant présenté une méningite à EV au cours de la première semaine de vie. La synthèse des caractéristiques des patients ainsi que des résultats paracliniques est présentée dans le Tableau I.

CAS CLINIQUE 1

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin, né par césarienne à 37 semaines d'âge gestationnel (AG) dans un contexte d'altération du rythme cardiaque fœtal. La mère a été traitée par antibiotiques au cours des 48 heures précédant l'accouchement pour fièvre accompagnée de douleurs abdominales. L'enfant est admis dans le service à 6 jours de vie pour hyperthermie, hypotonie et difficultés d'alimentation. L'examen clinique met en évidence une irritabilité franche, une faible activité motrice spontanée, une hypotonie axiale et une hypertonie périphérique. Après réalisation d'un bilan infectieux comprenant une hémoculture et une analyse du LCR, un traitement empirique par ampicilline, amikacine, cefotaxime et aciclovir est instauré. L'hémogramme est normal, la CRP négative et l'hémoculture stérile. Il n'y a

TABLEAU I. SYNTHÈSE DES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET RÉSULTATS DES EXAMENS

| | Cas 1 | Cas 2 | Cas 3 |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------|
| Signes infectieux maternels | Oui | Non | Oui |
| Début des symptômes | J4 | J4 | J4 |
| Syndrome inflammatoire | - | - | - |
| LCR | | | |
| Pléiocytose | - | + | - |
| Culture bactérienne | - | - | - |
| Culture virale | non réalisée | non réalisée | + |
| RT-PCR EV | + | + | + |
| RT-PCR EV sang | + | non réalisée | + |
| RT-PCR EV selles | - | non réalisée | + |

pas non plus d'anomalie en faveur d'un trouble inné du métabolisme. La cytologie du LCR est normale et la culture stérile. La RT-PCR EV revient positive pour un EV sur le LCR d'admission ainsi que sur le sang prélevé 48 heures après. Elle est négative sur les selles. Les antibiotiques et l'aciclovir sont alors arrêtés. Aucune anomalie n'est retrouvée à l'électroencéphalogramme (EEG), l'échographie transfontanellaire et l'IRM cérébrale. L'évolution est favorable et l'enfant regagne son domicile au 15^{ème} jour de vie.

CAS CLINIQUE 2

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, né par voie basse à 37 semaines et 3 jours d'AG. La grossesse était sans particularité et aucun facteur de risque infectieux n'a été noté à l'accouchement. A 4 jours de vie, l'enfant est grincheux et présente de la fièvre. A l'examen clinique, il présente un aspect marbré et un ictère. Après réalisation d'un bilan infectieux complet, un traitement empirique par ampicilline, amikacine, cefotaxime et aciclovir est prescrit. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire. Le LCR montre une pléiocytose (GB : 1.780/mm³ pour 650 GR/mm³), majoritairement neutrophilique (95 %), associée à une glycorachie abaissée (41 mg/dl, glycémie sanguine à 101 mg/dl) avec une augmentation de la protéinorachie (1.885 mg/l, valeur normale 150-450 mg/l). L'hémoculture et la

culture du LCR sont négatives. Le diagnostic de méningite à EV est posé par RT-PCR sur le LCR. L'antibiothérapie est ainsi arrêtée après 72 heures. Une PL effectuée 48 heures après l'arrêt du traitement afin de vérifier l'évolution des perturbations initiales montre une nette diminution de la pléiocytose (GB 60/mm³ pour 19 GR/mm³), devenue majoritairement lymphocytaire (90 %). L'EEG et l'échographie cérébrale sont rassurants et, en dehors d'une thrombocytopenie de résolution spontanée, l'évolution de l'enfant est favorable. Il regagne son domicile à 12 jours de vie.

CAS CLINIQUE 3

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin né par voie basse après une induction à 40 semaines et 3 jours d'AG. Une antibioprophylaxie péripartale a été administrée à la mère pour hyperthermie, syndrome inflammatoire biologique et présence de streptocoque de groupe B positif au dépistage systématique. L'enfant est admis en néonatalogie pour antibiothérapie et surveillance en raison d'une suspicion de chorioamnionite. Après 48h d'observation rassurante, l'enfant est autorisé à rejoindre la maternité. Entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie, il présente 3 pics fébriles associés à un examen clinique strictement normal. Au 5^{ème} jour, l'enfant est réadmis au centre néonatal en raison d'une hyperthermie récidivante et de l'apparition d'une hypotonie. Un bilan infectieux complet est à nouveau réalisé et un traitement par amoxicilline, amikacine et aciclovir est instauré. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire et les cultures bactériennes restent négatives. La RT-PCR EV revient positive sur le LCR, le sang et les selles. Les antibiotiques sont arrêtés après 72 heures. L'évolution est rapidement favorable et l'enfant peut regagner son domicile après 4 jours d'hospitalisation.

DISCUSSION

Les infections à EV sont probablement sous-estimées en néonatalogie (4). Bien qu'absentes chez 79 % des nouveau-nés (4, 5), les manifestations de l'infection à EV sont extrêmement variables et vont de la fièvre isolée à la défaillance multiviscérale (4, 5). La plupart des enfants symptomatiques présenteront un épisode fébrile aspécifique (30 %) ou une méningite aseptique isolée (40 %) avec une résolution

rapide de la maladie (4). Néanmoins, environ 30 % des enfants symptomatiques développeront une infection sévère avec une hépatite fulminante associée à des troubles de la coagulation, une myocardite ou une atteinte multiorganique (4).

Les facteurs de risque de sévérité sont l'infection par le Coxsackie B2 à B5 ou par l'Echovirus 11, une transmission anténatale ou perpartale, la prématurité, la précocité des symptômes (à moins de 7 jours de vie), une anémie ou une hyperleucocytose (3, 4, 7, 13). Les nouveau-nés de moins de 10 jours de vie sont plus vulnérables en raison de l'immaturation de leur réponse immunitaire et du faible taux d'anticorps maternels spécifiques (6).

Comme le montrent nos cas cliniques, en présence d'une méningite à EV, la numération et l'analyse chimique du LCR peuvent être normales ou mimer une méningite bactérienne. En effet, une pléiocytose n'est présente que chez 32 % des enfants qui ont une méningite à EV (14) entre 0 et 28 jours et, dans 1/3 des cas, la formule fera suspecter, à tort, une méningite bactérienne (5). L'absence de pléiocytose chez certains nouveau-nés peut être expliquée par une immaturité immunologique, les cytokines nécessaires au recrutement des leucocytes sur le site infectieux n'étant pas encore suffisamment développées (14).

Actuellement, la technique de référence pour mettre en évidence les EV est la RT-PCR EV. Il suffit d'une faible quantité de prélèvement pour avoir un test rapide, sensible (94 %) et spécifique (100 %) (2, 6). La culture virale a été abandonnée au profit de la RT-PCR étant donné le délai nécessaire pour mettre le virus en évidence et sa faible sensibilité (75 %) (4, 10, 14). Les sérologies n'ont pas leur place dans une recherche de routine (10), mais peuvent être intéressantes pour une étude épidémiologique. La RT-PCR peut être effectuée au niveau des urines, des selles et du frottis de gorge, mais c'est au niveau du sang et du LCR que le test est le plus sensible (2, 15). La réalisation simultanée d'une RT-PCR sur le sang et sur le LCR permet de diagnostiquer environ 20 % supplémentaires d'infections à EV (15). Néanmoins, en pratique, la réalisation d'une PL dans les infections néonatales précoces n'est recommandée qu'en cas d'hémoculture positive, de dégradation sous antibiotique ou en présence de signes cliniques évocateurs d'une méningite (16). De plus, sa réalisation doit être différée en cas d'instabi-

lité hémodynamique (16). En l'absence d'indication de PL, le prélèvement sanguin, plus accessible, peut permettre le diagnostic (15), mais l'analyse n'est pas remboursée en Belgique. Dans les selles, il existe une émission prolongée du virus jusqu'à 8 semaines chez des sujets asymptomatiques, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats (6). Sur le frottis de gorge, la RT-PCR peut être positive de 48 heures à 2 semaines après le début de l'infection (13), avec une sensibilité de 62,5 % et une spécificité de 75,6 % (17).

En raison de l'absence de signe spécifique, seule une recherche systématique des EV par RT-PCR sur le sang des nouveau-nés suspects d'infection permettrait un diagnostic précoce. De même, en cas de suspicion de méningite, la RT-PCR EV devrait faire partie des analyses systématiques sur le LCR, et ce, quels que soient les résultats de la cytologie. Cette recherche des EV devrait être effectuée tout au long de l'année et non pas exclusivement lors de périodes épidémiques (automne et été), car la variation saisonnière est moins marquée en période néonatale (5). Les trois cas que nous décrivons ici sont survenus durant le même mois; néanmoins les patients avaient été traités par des équipes différentes et leurs hospitalisations n'étaient pas concomitantes. Nous avons, dès lors, exclu une infection nosocomiale.

Le pronostic des infections néonatales à EV dépend de l'importance des manifestations cliniques. Dans la grande majorité des cas, l'évolution se fera vers un rétablissement complet sans séquelle associée (6). Néanmoins, la mortalité atteint 83 % dans les formes sévères associées à une atteinte hépatique ou cardiaque (4). En cas de méningite isolée, les séquelles à long terme sont rares (5). Les encéphalites, quant à elles, peuvent être responsables de retard de langage, de spasticité, d'hypotonie, de déficit moteur, de retard mental, de microcéphalie ou d'épilepsie (7).

Sur le plan thérapeutique, les immunoglobulines peuvent être utilisées dans les formes sévères, mais il existe peu de preuves de leur efficacité (4-7, 10, 13). Dans un modèle murin d'infection à Cocksackie virus, le traitement par corticoïdes s'est avéré délétère (6). Leur utilisation devrait donc être proscrite dans ces infections (3, 6). Le pléconaril est un antiviral à large spectre actif sur les Picornavirus. Jusqu'à présent peu étudié chez le nouveau-né, il doit actuellement être réservé aux cas

les plus sévères. Il n'y a pas de traitement préventif connu, cependant l'allaitement maternel exclusif pendant plus de 2 semaines pourrait prévenir les infections à EV jusqu'à l'âge de 12 mois (3).

CONCLUSION

L'infection néonatale à EV est probablement sous-estimée (4). Les cas que nous rapportons ici nous rappellent l'importance d'évoquer une cause virale en présence d'une infection néonatale, même précoce. L'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques justifie une recherche plus systématique des EV lors d'une suspicion d'infection néonatale. Lorsqu'une PL est réalisée dans le cadre d'un bilan infectieux, il faut penser à exclure une méningite à EV par la réalisation d'une RT-PCR EV sur le LCR, quels que soient les résultats de la cytologie. Une étude prospective serait nécessaire pour évaluer le coût-bénéfice de la réalisation systématique d'une RT-PCR EV sur le sang des nouveau-nés admis pour suspicion d'infection néonatale précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ et al.— Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, **24**, 901-904.
2. Byington CL, Taggart EW, Carroll KC et al.— A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics*, 1999, **103**, 1-7.
3. Cherry J, Krogstad P.— Enterovirus and Parechovirus infections. in Remington & Klein Ed. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Seventh Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, 756-799.
4. Hawkes MT, Vaudry W.— Nonpolio enterovirus infection in neonate and young infant. *Paediatr Child Health*, 2005, **10**, 383-388.
5. Tebruegge M, Curtis N.— Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonat Med*, 2009, **14**, 222-227.
6. Zaoutis T, Klein JD.— Enterovirus infections. *Pediatrics in review*, 1998, **19**, 183-191.
7. Abzug MJ, Rotbart HA.— Enterovirus infections of Neonates and Infants. *Semin Pediatr Infect Dis*, 1999, **10** (3), 169-176.
8. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al.— The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, **30** (11), 937-941.

9. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al.— Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States 1999-2005. *JAMA*, 2008, **299**, 2056–2065.
10. Sawyer MH.— Enterovirus infections : Diagnosis and Treatment. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2002, **13**, 40-47.
11. Robinson CC, Willis M, Meagher A et al.— Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, **21**, 283-286.
12. Fary C, Mirand A, Marque Juillet S et al.— Infections nosocomiales à entérovirus en néonatalogie : du diagnostic à la preuve, à propos d'une infection neuroméningée. *Arch Pediatr*, 2012, **19**, 921-926.
13. Lin T-Z, Kao H-T, Hsieh S-H et al.— Neonatal enterovirus infections : emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, **22**, 889-894.
14. Yun KW, Choi EH, Cheon DS et al.— Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. *Arch Dis Child*, 2012, **97**, 874-878.
15. Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE et al.— Diagnosis and Outcomes of Enterovirus Infections in Young Infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, **24**, 546-549.
16. Mahieu L, Langhendries JP, Cossey V et al.— Belgian paediatric GBS guidelines. *Acta Clin Belg*, 2014, **69**, 313-319.
17. Andréoletti L, Blassel-Damman N, Dewilde A et al.— Comparison of use of cerebrospinal fluid, serum and throat swab specimens in diagnosis of enteroviral acute neurological infection by a rapid RNA detection PCR assay. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 589-591.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Lagae, Service de Néonatalogie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : lagaed@hotmail.com