

## PRÉVALENCE DES ANTIGÈNES D'ADÉNOVIRUS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE DIARRHÉE AIGUË

I. FODHA, A. CHOUIKHA, J. DEWAR, A. TRABELSI, N. BOUJAAFAR, A.D. STEELE.

*Med Trop* 2007 ; 67 : 256-258

**RÉSUMÉ** • Les diarrhées virales constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité infantiles dans le monde entier. Les virus impliqués sont, d'après la littérature, les rotavirus, les astrovirus, les adénovirus entériques et les calicivirus. Une étude épidémiologique rétrospective a été menée dans le centre-est tunisien : six-cent trente-huit selles ont été prélevées à partir d'enfants de moins de 5 ans se présentant dans un service de soins hospitaliers du centre-est tunisien pour diarrhée aiguë entre octobre 2002 et septembre 2005. Tous les prélèvements ont été testés par technique immunoenzymatique commercialisée pour la détection d'antigènes spécifiques des adénovirus. Les prélèvements positifs en antigènes d'adénovirus ont par la suite été testés par une technique ELISA permettant la mise en évidence spécifique des adénovirus entériques de l'espèce F appartenant aux types 40 et 41. Les adénovirus ont été détectés dans 6 % des selles testées par ELISA. Parmi les selles positives en adénovirus, 57 % (20/35) étaient positives en adénovirus F types 40/41. Parallèlement à la diarrhée, les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez les enfants hospitalisés positifs en adénovirus étaient les vomissements (89 %) et la fièvre (53 %), associés dans 32 % des cas à des signes respiratoires. Les adénovirus entériques semblent jouer un rôle non négligeable dans les diarrhées infantiles en Tunisie. La mise à disposition de méthodes de diagnostic simples et efficaces dans les laboratoires hospitaliers pourrait améliorer la prise en charge des malades en réduisant l'instauration d'antibiothérapies inutiles.

**MOTS-CLÉS** • Gastroentérite - Adénovirus - Types 40/41.

### PREVALENCE OF ADENOVIRUS ANTIGENS IN CHILDREN PRESENTING WITH ACUTE DIARRHOEA

**ABSTRACT** • Viral diarrhoea remains a major cause of childhood morbidity and mortality worldwide. Four major categories of viruses are now recognized as clinically important, including rotavirus, astrovirus, adenovirus, and calicivirus. This retrospective epidemiological study was conducted in the East centre part of Tunisia. A total of 638 stool samples were collected from children under 5 years of age presenting with acute diarrhoea at hospitals the East centre part of Tunisia between October 2003 and September 2005. All samples were analyzed using commercially available immunoenzymatic assay (EIA) kits to detect specific adenovirus antigens. Samples positive for adenovirus antigen were further screened using an ELISA technique allowing specific detection of species F enteric adenovirus types 40 and 41. Adenovirus was detected in 6 % of the stools tested using ELISA. Among stool samples testing positive for adenovirus, 57 % (20/35) were found to contain species F adenovirus types 40/41. In addition to diarrhoea that was present in all children studied, vomiting and fever were observed in 89 % and 53 % respectively and were associated with respiratory troubles in 32 %. Enteric adenoviruses appear to play an important role in paediatric diarrhoea in Tunisia. Use of simple effective viral diagnostic techniques in paediatric hospitals could improve patient care by reducing unnecessary use of antibiotics.

**KEY WORDS** • Gastroenteritis - Adenovirus - Types 40/41.

Les gastroentérites aiguës (GEA) représentent l'une des maladies les plus répandues et continuent à être une cause significative de morbidité et de mortalité partout dans le monde. Elles constituent de ce fait l'un des premiers motifs de consultation en médecine et principalement en pédiatrie. L'étiologie virale est la plus fréquente : en effet, les virus

seraient à l'origine de plus de 80 % des GE (1,2).

Les adénovirus, de la famille des *Adenoviridae*, sont des virus à ADN, nus, résistants dans le milieu environnemental. Les adénovirus humains se répartissent en 51 sérotypes (HAdV1 à 51), regroupés en 6 espèces (A à F) en fonction de leurs propriétés biologiques. Ils sont le plus souvent retrouvés au niveau des voies aériennes supérieures, et parfois au niveau des selles. Les sérotypes 40 et 41, non cultivables, sont connus depuis 1975 comme agents de gastroentérites infantiles. Actuellement, les adénovirus 40/41 sont considérés comme étant une des principales causes virales de GEA chez les enfants en bas âge, après les rotavirus (3-7).

Une meilleure évaluation de la responsabilité des adénovirus dans les GE infantiles s'avère essentielle pour la détermination de leur impact en santé publique et de l'efficacité des stratégies de prévention. L'objectif de notre étude

• Travail du Laboratoire de Bactériologie-Virologie, (F.I., Assistante ; T.A., Professeur ; B.N., Professeur, Chef de Service), Centre Hospitalier Universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie, du Laboratoire MDT, (C.A., PHD) Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie et de l'Unité de Recherche sur les Diarrhées (D.J., Professeur ; S.A.D., Professeur), Université de Limpopo, Afrique du Sud.

• Correspondance : A. Trabelsi, Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Centre Hospitalier Universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie • Fax : +216 73 36 71 01

• Courriel : trabelsiabdelhalim@lycos.com •

• Article reçu le 3/05/2007, définitivement accepté le 5/06/07.

était de déterminer l'importance des gastro-entérites à adénovirus dans le centre-est tunisien.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Six cent trente-huit échantillons de selles ont été collectés chez des enfants de moins de 5 ans souffrant d'une diarrhée aiguë entre octobre 2002 et septembre 2005. Les enfants ont été recrutés à partir des cinq CHU du centre est tunisien: CHU Farhat Hached (Sousse), CHU Sahloul (Sousse), CHU Fattouma Bourguiba (Monastir), CHU Tahar Sfar (Mahdia) et CHU Hedi Chaker (Sfax).

Trois cent quatre-vingt-un échantillons provenaient d'enfants hospitalisés dans un service pédiatrique, et les 257 autres échantillons ont été prélevés chez des enfants consultant à titre externe pour diarrhée aiguë.

Tous les échantillons de selles ont été conservés à -20°C jusqu'à leur analyse par méthode immuno-enzymatique de type ELISA sandwich (Ridascreen Adenovirus EIA, R-Biopharm) pour la détection des adénovirus. Les échantillons positifs en ELISA adénovirus ont été soumis à un deuxième test ELISA permettant la mise en évidence spécifique des adénovirus entériques de l'espèce F appartenant aux sérotypes 40 et 41 (Premier Adenoclone-Type 40/41 EIA, Meridian Bioscience, USA).

## RÉSULTATS

Durant la période s'étendant d'octobre 2002 jusqu'à septembre 2005, 638 échantillons de selles ont été testés. Les adénovirus ont été détectés dans 35 selles, soit un taux de positivité de 6%. Parmi les selles positives en adénovirus, 57% (20/35) étaient positives en adénovirus espèce F sérotypes 40/41.

L'analyse de la répartition mensuelle au cours de l'année n'a montré aucune distribution saisonnière particulière, puisqu'aucun pic d'incidence n'a pu être mis en évidence.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le taux de détection des antigènes d'adénovirus parmi les enfants hospitalisés (19 cas) comparativement aux enfants consultant à titre externe (16 cas).

Le dossier clinique des enfants hospitalisés, positifs en adénovirus (19 cas) a montré que, parallèlement à la diarrhée, les signes les plus fréquents étaient les vomissements (89%) et la fièvre (53%), avec une déshydratation plus ou moins marquée selon les cas. Par ailleurs, des signes respiratoires de type dyspnée et toux ont été relevés dans 32% des cas. La durée moyenne d'hospitalisation était de 5 jours.

## DISCUSSION

En Tunisie, d'après les données officielles du système sentinelle de surveillance (Ministère de la Santé Publique), l'incidence des diarrhées dans le secteur de la Santé Publique chez les enfants de moins de 5 ans serait de 7%, avec dans

deux tiers des cas une étiologie virale cliniquement présumée (8).

Dans cette étude, le « screening » des selles a été réalisé par technique immuno-enzymatique. En effet, de précédents travaux ont montré que l'ELISA, plus simple à mettre en oeuvre, plus rapide et moins chère que les techniques de PCR, serait suffisamment sensible du fait de l'abondance des particules virales excrétées au niveau des selles, et donc parfaitement adaptée au diagnostic étiologique des diarrhées virales (9, 10).

D'après les résultats de ce travail, réalisé sur une période de 3 ans, les antigènes des adénovirus ont été retrouvés chez 6% des enfants diarrhéiques dans le centre est de la Tunisie. Les adénovirus 40/41, reconnus comme étant les sérotypes les plus communément impliqués dans les gastro-entérites aiguës, ont été détectés dans 57% des selles positives. Ainsi, dans 43% des cas, des adénovirus « non entériques » ont été détectés parmi les enfants diarrhéiques. Ce résultat, déjà signalé dans de précédentes études, souligne le fait que les adénovirus « non entériques », tels que l'adénovirus 12, pourraient également jouer un rôle non négligeable dans les gastro-entérites aiguës de l'enfant (11). Toutefois, cette notion est à modérer car il a par ailleurs été observé des cas d'excrétions asymptomatiques d'adénovirus dans les selles, et il faudrait par conséquent compléter cette analyse par un dépistage systématique d'enfants asymptomatiques.

D'après les données de la littérature, les infections à AdV constitueraient 5 à 15% des diarrhées nécessitant l'hospitalisation, et dans 2/3 des cas, ce seraient les AdV 40/41 qui seraient responsables. En réalité, il est important de distinguer les infections respiratoires à AdV, qui s'accompagnent souvent de diarrhée, des infections entériques épidémiques liées aux AdV 40/41. Dans le premier cas, la diarrhée est brève (5j), avec fièvre, signes respiratoires (80% des cas), et vomissements (50%). Dans les infections à AdV 40/41, d'après les données de la littérature, on observe généralement pendant une dizaine de jours surtout des vomissements (80%), parfois l'association de diarrhée et fièvre (40%), et plus rarement des signes respiratoires (20%).

Enfin, l'absence de répartition saisonnière préférentielle, a déjà été retrouvée dans les études précédentes, contrastant avec la classique prédominance hivernale observée pour les gastro-entérites à rotavirus (12-15).

Bien qu'il ait été montré que les rotavirus constituent le premier agent étiologique responsable de diarrhées infantiles en Tunisie (16), les adénovirus entériques semblent également jouer un rôle non négligeable. Toutefois, cette étude ne présente que des résultats préliminaires, et doit impérativement être élargie par inclusion d'un échantillonnage de selles provenant d'un groupe témoin afin de réellement pouvoir affirmer le rôle pathogène des adénovirus dans les gastroentérites. La mise à disposition de méthodes de diagnostic simples et efficaces dans les laboratoires hospitaliers pourrait améliorer la prise en charge des malades en réduisant l'instauration d'antibiothérapies inutiles.

RÉFÉRENCES

- 1 - BERN C, MARTINES J, DE ZOYSA I, GLASS RI - The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Organ* 1992 ; **70** : 705-14.
- 2 - WILHELM I, ROMAN E, SANCHEZ-FAUQUIER A - Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003 ; **9** : 247-62.
- 3 - BON F, FASCIA P, DAUVERGNE M *et Coll* - Prevalence of group A rotavirus human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999 ; **37** : 3055-8.
- 4 - GIORDANO MO, FERREYRA LJ, ISA MB *et Coll* - The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba city Argentina: an insight of disease burden. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001 ; **43** : 193-7.
- 5 - GRIMWOOD K, CARZINO R, BARNES GL, BISHOP RF - Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol* 1995 ; **33** : 131-6.
- 6 - QIAO H, NILSSON M, ABREU ER *et Coll* - Viral diarrhea in children in Beijing. *China J Med Virol* 1999 ; **57** : 390-6.
- 7 - SIMPSON R, ALIYU S, ITURRIZA-GOMARA M *et Coll* - Infantile viral gastroenteritis: on the way to closing the diagnostic gap. *J Med Virol* 2003 ; **70** : 258-62.
- 8 - SOLTANI MS, JEBARA H, DAHMANI L *et Coll* - Surveillance sentinelle de la diarrhée à Ksar-Hellal (Tunisie). *Arch Pediatr* 1999 ; **6** : 27-31.
- 9 - LIU C, GRILLNER L, JONSSON K *et Coll* - Identification of viral agents associated with diarrhea in young children during a winter season in Beijing, China. *J Clin Virol* 2006 ; **35** : 65-72.
- 10 - TAYLOR MB, MARX FE, GRABOW WO - Rotavirus, astrovirus and adenovirus associated with an outbreak of gastroenteritis in a South African child care centre. *Epidemiol Infect* 1997 ; **119** : 227-30.
- 11 - AKIHARA S, PHAN TG, NGUYEN TA *et Coll* - Existence of multiple outbreaks of viral gastroenteritis among infants in a day care center in Japan. *Arch Virol* 2005 ; **150** : 2061-75.
- 12 - BERECIARTU A, BOK K, GOMEZ J - 2002. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol* 2002 ; **25** : 197-203.
- 13 - CHIKHI-BRACHET R, BON F, TOUBIANA L *et Coll* - Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002 ; **40** : 4266-72.
- 14 - INOUE S, YAMASHITA K, YAMADERA S *et Coll* - Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: pediatric cases and outbreak incidents. *J Infect Dis* 2000 ; **181 Suppl 2** : S270-4.
- 15 - SUBETKI D, LESMANA M, TJANIADI P *et Coll* - Incidence of Norwalk-like viruses, rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002 ; **33** : 27-33.
- 16 - FODHA I, CHOUIKHA A, PEENZE I *et Coll* - Identification of viral agents causing diarrhoea among children in the Eastern Center of Tunisia. *J Med Virol* 2006, **78** : 1198-203.



Edward Tabor, Editor

# Emerging Viruses in Human Populations



SERIES EDITORS:  
Arie J. Zuckerman, Royal Free and University College Medical School, London, UK  
Ira K. Mushahwar, Abbott Laboratories, Abbott Park, USA

Viruses can emerge because of changes in the host, the environment, or the vector, and a new pathogenic virus can emerge in humans from among existing human viruses or from animal viruses. Research and preparation for dealing with emerging viruses, including methods of surveillance, detection, containment and quarantine, have been intensified due to concerns about bioterrorism.

Written by leading experts in the field, *Emerging Viruses in Human Populations* provides a comprehensive review of viruses that are emerging or that threaten to emerge among human populations in the 21<sup>st</sup> century. It also discusses some of the viruses that have emerged in the late 20<sup>th</sup> century in a historical context, such as human immunodeficiency virus, as they are now being used as models for developing programs to monitor and counteract currently emerging viruses.

**KEY FEATURES**

- Presents the history of emerging viruses
- Includes chapters on SARS, Pandemic Threat of Avian Influenza Viruses, West Nile Virus, Monkeypox Virus, Hantavirus, Nipah Virus and Hendra Virus, Japanese Encephalitis Virus, Dengue Virus, and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus
- Discusses surveillance for newly emerging diseases

*Emerging Viruses in Human Populations* is an invaluable reference for virologists, infectious disease specialists, and public health officials.

Cover image: Histologic appearance of monkeypox virus infection in the epidermis, showing multinucleated cells (long arrow) and eosinophilic viral inclusion bodies.

