

LES NOROVIRUS, CES ENTÉRO-PATHOGÈNES ÉPIDÉMIQUES MONDIAUX MÉCONNUS

HUYNEN P (1), MAUROY A (2), MELIN P (3), THIRY E (4)

RÉSUMÉ : Découverts dans les années 1970, les norovirus humains (NoV) sont reconnus comme les principaux agents pathogènes responsables de toxi-infections d'origine alimentaire et d'épidémies de gastro-entérites au niveau mondial. Ils infectent toutes les tranches d'âge. Chez les enfants de moins de 5 ans, bien que le rotavirus reste actuellement la première cause de gastro-entérites virales, force est de constater que les NoV sont en passe d'en devenir la première cause dans les pays où la vaccination contre le rotavirus a été introduite. Le traitement des gastro-entérites virales est symptomatique. L'élément clé face aux infections à NoV est de limiter leur transmission. La prévention des infections à NoV repose principalement sur l'application de mesures d'hygiène des mains adéquates et la désinfection de l'environnement contaminé. Lors des épidémies de gastro-entérites aiguës, l'identification précoce des NoV par des méthodes de laboratoire rapides ou de biologie moléculaire est primordiale afin de mettre en place rapidement les mesures d'hygiène permettant de limiter leur propagation. La diversité antigénique des NoV et le manque d'immunité protectrice à long terme rendent la mise au point de vaccins difficile.

MOTS-CLÉS : *Norovirus - Gastro-entérite*

NOROVIRUSES, THESE UNKNOWN WORLDWIDE EPIDEMIC ENTEROPATHOGENS

SUMMARY : Discovered in the 1970s, human noroviruses (NoV) are the leading cause of foodborne disease and gastroenteritis outbreaks worldwide. NoV affect people of all ages. In children less than 5 years old, despite rotavirus remains the main enteropathogen responsible for viral gastroenteritis, NoV become the first etiological virus in countries where the rotavirus vaccine was introduced. Treatment of viral gastroenteritis is symptomatic. The key element in front of NoV infection is limiting their transmission. A rapid NoV detection during outbreak is important in the aim to rapidly implement hygiene measures to limit the size of the outbreak. Prevention of NoV infections relies on the use of adequate hand hygiene measures and disinfection of contaminated environmental surfaces. In face of an acute gastroenteritis outbreak, the early NoV identification with rapid laboratory tests or molecular biology methods is needed in the aim to implement as soon as possible hygiene measures to limit the size of the NoV outbreak. Due to antigenically diverse NoV strains and the lack of long term immunity, the development of an effective vaccine is difficult.

KEYWORDS : *Norovirus - Gastro-enteritis*

INTRODUCTION

Les premiers norovirus (NoV) furent décrits à la fin des années soixante à l'occasion d'une épidémie de gastro-entérites dans une école de Norwalk (Ohio, USA). En 1972, on décrivit, pour la première fois en microscopie électronique, une particule de 27 nm de diamètre. Cette particule fut nommée «virus de Norwalk», du nom de la ville où le virus a été découvert (1).

En 1979 fut créée la famille *Caliciviridae*, qui tire son nom de la forme observée en microscopie électronique de ces virus qui possèdent, à leur surface, des dépressions en forme de calices. La description du génome viral ouvrit ensuite la voie au diagnostic de ces virus par les méthodes de biologie moléculaire, conduisant, en 1998, à une classification de la famille

Caliciviridae basée, cette fois, sur des critères génétiques. La famille *Caliciviridae* comprend actuellement 5 genres : les *Vesivirus*, *Lagovirus* et *Nabovirus*, pathogènes pour les animaux, et les *Norovirus* et *Sapovirus*, comprenant des virus pathogènes soit pour l'homme, soit pour l'animal.

CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES

Les NoV sont des virus à ARN simple brin, non enveloppés, appartenant à la famille *Caliciviridae*. Le genre *Norovirus* comprend 7 génotypes (G) parmi lesquels les génotypes I, II et IV possèdent des virus pathogènes pour l'homme (2). Les souches animales sont également présentes dans les autres génotypes (Figure 1). Les NoV sont caractérisés par une très grande variabilité génétique, à la base de la classification des souches. Les génotypes renferment au moins 38 génotypes. Parmi les génotypes de NoV, la souche GII.4, principal agent étiologique des épidémies de gastro-entérites virales d'origine alimentaire à travers le monde, est elle-même subdivisée en de nombreux variants, avec une apparition de nouveaux variants tous les 2 à 3 ans (3).

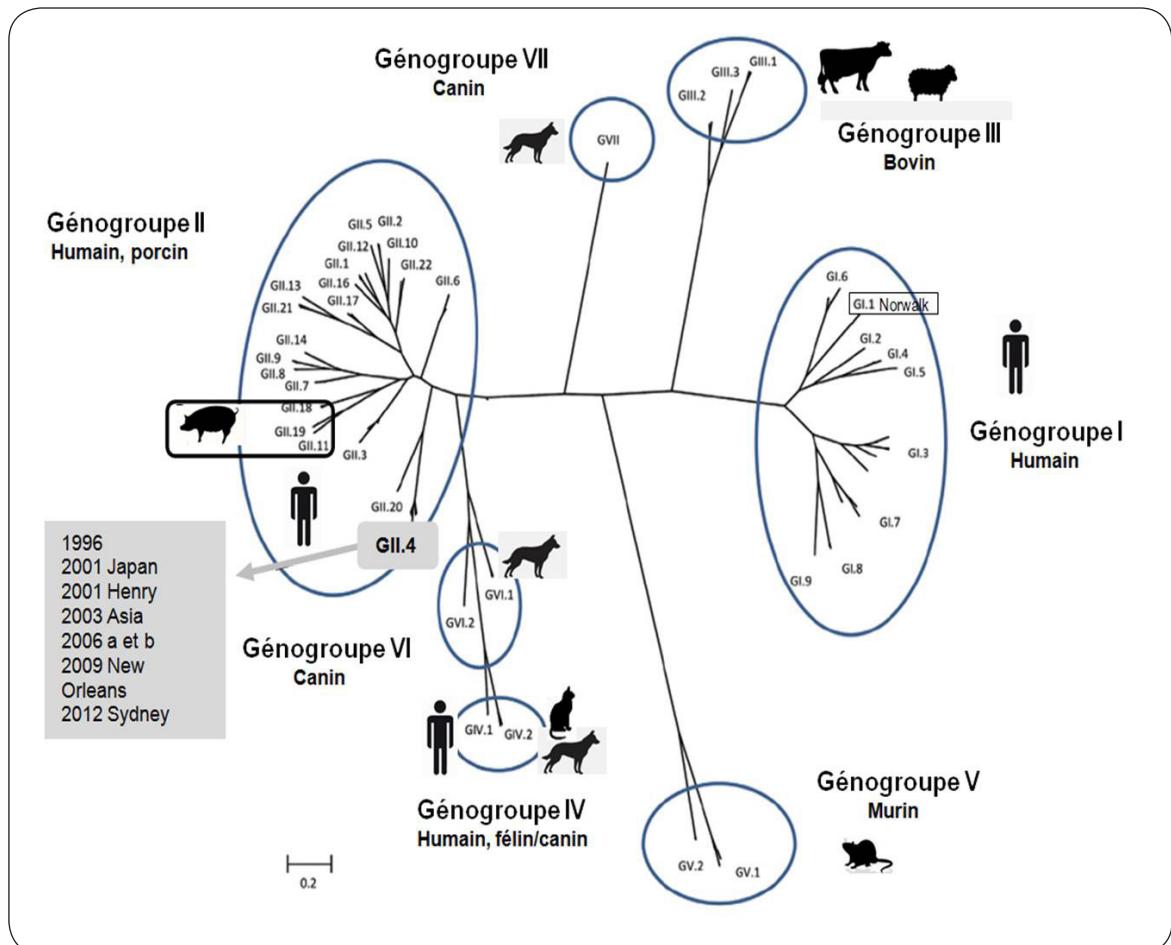
Les phénomènes de recombinaison génétique contribuent à la variabilité génétique des souches de NoV et au dynamisme de leur cir-

(1) Chef de Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Microbiologie Clinique, CHU de Liège, Liège, Belgique.

(2) Médecin vétérinaire, Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA).

(4) Professeur, Chef de Service, Service de Virologie Vétérinaire et Maladies Virales Animales, Faculté de Médecine Vétérinaire, Centre FARAH, Liège Université, Liège, Belgique.

Figure 1. Diversité génétique dans le genre *Norovirus*
(adapté de Vinjé, 2015, référence 2)



culation (4). Ils ont également un impact sur la conception des vaccins, qu'ils rendent difficile à mettre au point. La proximité génétique de certaines souches de NoV humaines et animales soulève la question d'une éventuelle zoonose. Mais jusqu'à présent, aucune transmission de NoV entre l'humain et l'animal n'a été rapportée.

TRANSMISSION

La voie de transmission des NoV est féco-orale, principalement (80 % des cas) lors des contacts directs, généralement responsables de cas sporadiques (Figure 2). Les cas les plus souvent rapportés concernent, cependant, les contacts indirects lors de l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, donnant lieu à des épidémies qui peuvent avoir un impact considérable lorsqu'elles ont lieu dans des collectivités

(hôpitaux, maisons de repos, écoles, bateaux de croisières).

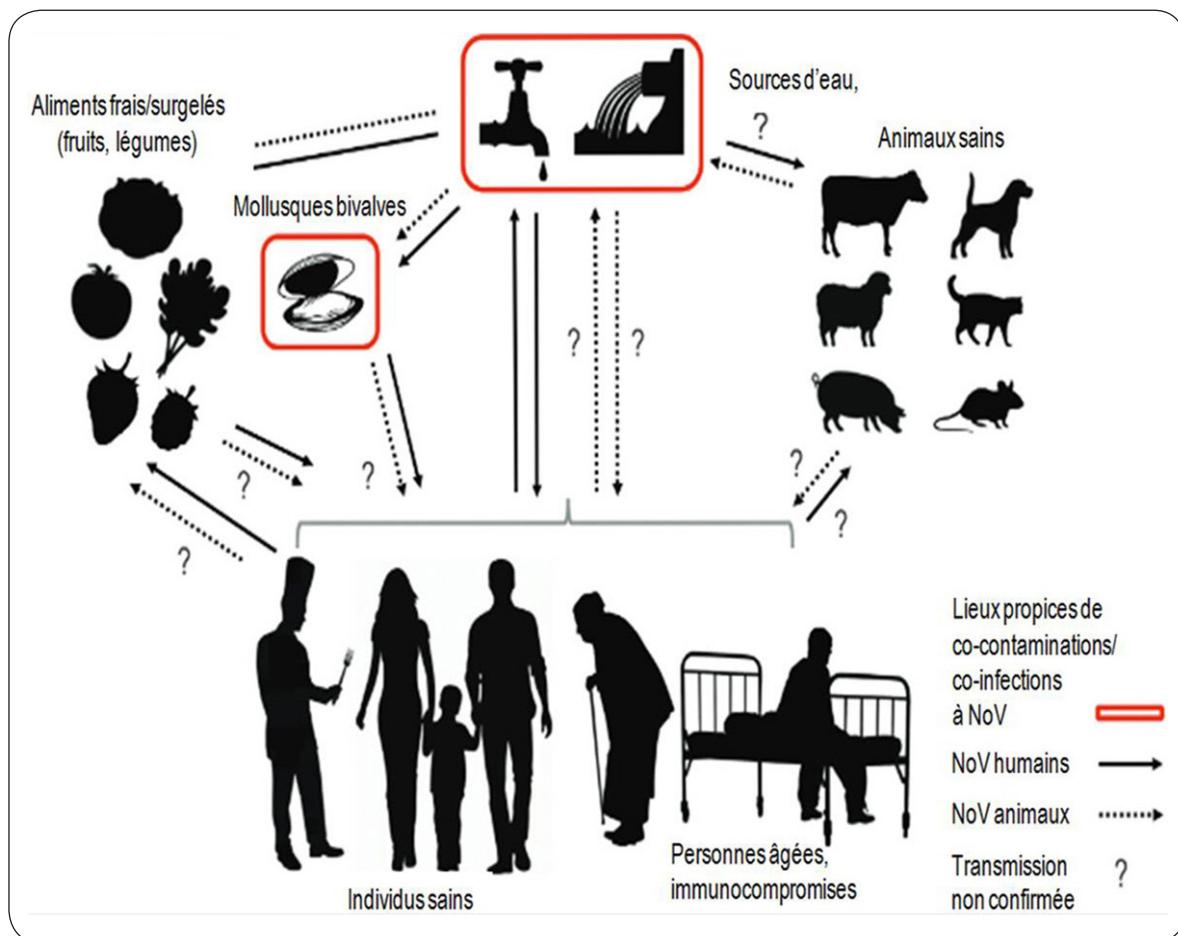
Les mollusques bivalves sont reconnus comme source importante de toxi-infections alimentaires à NoV, d'une part, en raison de leur mode d'alimentation - ces coquillages sont un véritable filtre et concentrent les virus provenant d'une eau contaminée - et, d'autre part, de par notre mode d'alimentation puisque nous les consommons crus ou peu cuits (5).

EPIDÉMIOLOGIE

Les NoV humains sont actuellement reconnus comme étant les principaux agents étiologiques de gastro-entérites non bactériennes sporadiques et épidémiques au niveau mondial, et infectent toutes les tranches d'âge.

Chez les enfants de moins de 5 ans, bien que le rotavirus reste actuellement la première cause de gastro-entérites virales, force est de

Figure 2. Voies de transmission des norovirus. Sont encadrés les facteurs propices à la concentration de norovirus (adapté de Ludwig et coll, 2018, référence 4)



constater que les NoV sont en passe de devenir la première cause dans les pays où la vaccination contre le rotavirus a été introduite (6). Une saisonnalité hivernale est habituellement observée sous les climats tempérés.

Les caractéristiques des NoV facilitent leur propagation lors des épidémies dans les collectivités, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales : une survie prolongée dans l'environnement où ils peuvent persister pendant plus de dix jours, une résistance relative à l'inactivation (résistance aux valeurs extrêmes de pH, aux désinfectants usuels, aux concentrations de chlore utilisées pour le traitement de l'eau potable, thermorésistance (-20 à +60°C) (7), une forte contagiosité en raison d'une charge virale excrétée élevée et d'une dose infectieuse faible (estimée inférieure à 100 virions), une immunité de courte durée (quelques mois à quelques années) suite à

l'infection autorisant, dès lors, les réinfections, l'existence de formes asymptomatiques (8) et une excrétion virale parfois prolongée assortie de charges virales élevées (9).

Dans les pays industrialisés, l'impact socio-économique des épidémies à NoV est considérable, lié au taux d'attaque élevé (plus de 50 %), et à toutes les conséquences qui en découlent (absentéisme du personnel, fermeture d'écoles et de salles d'hospitalisation, allongement des durées d'hospitalisation des patients...) (10). On retrouve principalement les souches du génotype GII.4, avec une émergence et une propagation rapides et mondiales de nouveaux variants (11).

Dans les pays à faible revenu, les données sont, par contre, nettement moins étouffées, voire absentes (12, 13). L'impact des infections à NoV dans ces pays ou régions du globe est ainsi méconnu, et est probablement sous-estimé.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Après une période d'incubation courte de 12 à 48 heures, le tableau clinique d'une infection à NoV est celui d'une gastro-entérite aiguë. La complication la plus fréquente est la déshydratation, survenant principalement chez les jeunes enfants et les personnes âgées ou fragilisées par une affection intercurrente. Les infections à NoV sont, dans la plupart des cas, bénignes et spontanément résolutives en 2 à 3 jours (14). Cependant, chez les patients immunodéprimés, l'excrétion des NoV peut perdurer plusieurs semaines, voire des mois, avec des présentations cliniques parfois plus sévères ou prolongées (15, 16).

Un épisode aigu de diarrhée non sanguinolente, avec ou sans vomissements, doit d'emblée faire évoquer une origine virale. Outre la prise en charge individuelle des patients et la surveillance épidémiologique, le diagnostic étiologique permet d'estimer la contagiosité. En effet, la présentation clinique d'une gastro-entérite à NoV n'est pas toujours aussi franche, et peut évoquer une étiologie autre qu'infectieuse. C'est notamment le cas chez les patients âgés hospitalisés.

Les épidémies à NoV sont difficiles à contrôler et leur impact socio-économique peut se révéler important. Ces coûts peuvent toutefois être limités par un diagnostic précoce et l'instauration rapide de mesures de contrôle appropriées, efficaces contre les NoV, afin de limiter l'ampleur de l'épidémie.

DIAGNOSTIC

La méthode diagnostique de choix est la détection génomique du virus par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction ou RT-PCR) dans les matières fécales (17). De par sa sensibilité et sa spécificité optimales, cette technique est considérée comme la méthode de référence pour la détection des NoV humains, par ailleurs difficilement cultivables. En outre, elle permet de réaliser une caractérisation moléculaire de la souche virale isolée, et de contribuer ainsi à l'amélioration des connaissances épidémiologiques des souches circulantes (18). Le seul écueil de cette technique est son inaptitude à attester du caractère infectieux ou non des particules virales détectées dans les prélèvements. La détection de NoV par RT-PCR, technique pour laquelle à l'heure actuelle, aucun remboursement n'est octroyé par l'INAMI en Belgique, n'est pas accessible à tous les laboratoires en

raison du coût élevé et des équipements sophistiqués qu'elle requiert.

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les antigènes viraux de NoV par des méthodes immuno-enzymatiques, notamment par des tests immunochromatographiques. Ces tests rapides sont faciles d'utilisation et fournissent un résultat endéans la demi-heure, ce qui présente un intérêt non négligeable dans la prise en charge des épidémies de gastro-entérites aiguës en milieu hospitalier. Les antigènes de NoV peuvent être retrouvés dans les échantillons de selles jusqu'à 15 jours suivant l'épisode infectieux. Contrairement à la RT-PCR, la détection antigénique ne requiert pas d'équipement particulier, rendant cette méthode moins onéreuse et plus facile à implémenter dans un laboratoire de routine. Ces tests de détection rapide sont très spécifiques, mais affichent une sensibilité trop faible pour être utilisés seuls dans le diagnostic des cas sporadiques. Cependant, dans un contexte épidémique, les performances de ces tests en font une méthode de diagnostic rapide et efficace pour la mise en place précoce de mesures prophylactiques, pour autant qu'un minimum de 5 patients symptomatiques soient testés et ce, afin d'accroître la sensibilité de la méthode (19).

La sérologie infectieuse n'a pas sa place dans le diagnostic étiologique d'une gastro-entérite virale aiguë. Il n'existe, d'ailleurs, aucun test sérologique disponible dans les laboratoires de diagnostic. La séroprévalence envers les NoV augmente avec l'âge et est élevée, atteignant plus de 90 % à l'âge adulte.

Outre les méthodes de diagnostic utilisées au laboratoire, devant une épidémie de gastro-entérite en milieu hospitalier, dont l'origine bactérienne a été écartée, des critères établis par Kaplan en 1982 peuvent être appliqués pour évaluer la probabilité que le NoV en soit l'agent causal (20). Ces critères sont très spécifiques lorsqu'ils sont tous présents, et sont les suivants : vomissements (souvent en salve) dans > 50 % des cas, diarrhée aqueuse non sanguinolente, durée de la maladie et période d'incubation courtes, personnel et patients atteints.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Il n'existe pas de thérapeutique spécifique pour traiter une infection à NoV, comme pour la plupart des gastro-entérites. Le traitement est symptomatique. L'élément clé face aux infections à NoV est de limiter leur transmission. Une hygiène des mains adéquate (lavage des mains au savon, désinfection à l'aide d'une solution hydro-alcoolique) paraît la méthode la plus

importante pour prévenir les infections à NoV et contrôler leur propagation. En ce qui concerne la désinfection de l'environnement, l'efficacité de l'eau de Javel diluée (1.000 à 5.000 ppm selon les surfaces) est bien documentée. D'autres solutions, notamment à base de phénols et de peroxyde d'hydrogène à 0,5 %, sont également efficaces contre les NoV (21).

Quant aux vaccins, leur mise au point s'avère difficile, principalement en raison de la diversité antigénique des NoV et du manque d'immunité protectrice à long terme. Plusieurs stratégies vaccinales sont en développement, et les résultats sont encourageants (22).

CONCLUSION

Les NoV sont reconnus comme le principal agent étiologique de gastro-entérites virales aiguës au niveau mondial. Les épidémies nosocomiales à NoV ont un réel impact en termes de santé publique, et peuvent engendrer des coûts considérables, qui peuvent être limités par un diagnostic précoce et la mise en place rapide des mesures préventives, essentielles pour limiter l'ampleur des épidémies.

L'excrétion parfois prolongée des NoV après un épisode infectieux est une notion importante dont il convient de tenir compte, en raison de son impact sur la propagation des virus. Il convient d'insister sur l'importance d'inclure la recherche de NoV dans le diagnostic différentiel d'une épidémie de gastro-entérites aiguës, mais également devant un tableau de diarrhée prolongée chez un patient fragilisé par un état d'immunosuppression ou un âge avancé.

Bien que la méthode diagnostique de référence reste la détection génomique du virus par RT-PCR dans les matières fécales, une détection des antigènes viraux peut également être réalisée par méthode rapide immunologique lorsque le prélèvement contient une charge élevée en virus, comme c'est le cas lors des gastro-entérites aiguës. Dans le contexte d'épidémies de gastro-entérites aiguës, les performances de ces tests en font une méthode de diagnostic rapide et efficace pour la mise en place précoce de mesures prophylactiques. Ce diagnostic étiologique devrait toutefois être complété par un génotypage des souches.

Une surveillance épidémiologique étendue aux pays d'Afrique et d'Amérique du Sud, mais également aux pays européens pour lesquels peu de données sont disponibles à l'heure actuelle, permettra d'améliorer la compréhension de l'épidémiologie des NoV, et de mettre

en place des mesures de prévention efficaces pour limiter la propagation de ces virus. L'étude approfondie de la réponse immunitaire suite aux infections à NoV pourrait apporter des éléments de réponse pour optimiser la mise au point d'un vaccin.

Dans un prochain article, et afin d'illustrer pratiquement les notions théoriques rappelées dans le présent travail, nous décrirons l'expérience d'un hôpital de la région liégeoise à propos d'une épidémie nosocomiale à norovirus (23).

BIBLIOGRAPHIE

1. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al.— Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol*, 1972, **10**, 1075-1081.
2. Vinjé J.— Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *J Clin Microbiol*, 2015, **53**, 373-381.
3. Scipioni A, Mauroy A, Vinjé J, et al.— Animal noroviruses. *Vet J*, 2008, **178**, 32-45.
4. Ludwig-Begall L, Mauroy A, Thiry E, et al.— Norovirus recombinants: recurrent in the field, recalcitrant in the lab – a scoping review of recombination and recombinant types of noroviruses. *J Gen Virol*, 2018, **99**, 970-988.
5. Mathijs E, Stals A, Baert L, et al.— A review of known and hypothetical transmission routes for noroviruses. *Food Environ Virol*, 2012, **4**, 131-152.
6. Rimoldi GS, Stefani F, Pagani C, et al.— Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents. *Arch Virol*, 2011, **156**, 1583-1589.
7. Zonta W, Mauroy A, Farnir F, et al.— Comparative virucidal efficacy of seven disinfectants against murine norovirus and feline calicivirus, surrogates of human norovirus. *Food Environ Virol*, 2016, **8**, 1-12.
8. Sukhrie FH, Siebenga JJ, Beersma MF, et al.— Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus. *J Clin Microbiol*, 2010, **48**, 4303-4305.
9. Glass R, Parashar UD, Estes MK.— Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1776-1785.
10. Verbelen V, Bodéus M, Garrino MG, et al.— Hospital outbreak of gastroenteritis due to Norovirus in Belgium. *Acta Clin Belg*, 2004, **59**, 30-33.
11. Mathijs E, Denayer S, Palmeira L, et al.— Novel norovirus recombinants and of GII.4 sub-lineages associated with outbreaks between 2006 and 2010 in Belgium. *Virol J*, 2011, **18**, 310.
12. Huynen P, Mauroy A, Martin C, et al.— Molecular epidemiology of norovirus infections in symptomatic and asymptomatic children from Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *J Clin Virol*, 2013, **58**, 515-521.
13. da Silva Poló T, Peiró JR, Mendes LC, et al.— Human norovirus infection in Latin America. *J Clin Virol*, 2016, **78**, 111-119.

14. Mauroy A, Huynen P, De Mol P, Thiry E.— Norovirus : grands coupables méconnus de gastro-entérites. *Rev Med Gen*, 2011, **286**, 316-321.
15. Roddie C, Paul JP, Benjamin R, et al.— Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis*, 2009, **49**, 1061-1068.
16. Petignani M, Verhoef L, de Graaf M, et al.— Chronic sequelae and severe complications of norovirus infection: A systematic review of literature. *J Clin Virol*, 2018, **105**, 1-10.
17. Stals A, Baert L, Botteldoorn N, et al.— Multiplex real-time RT-PCR for simultaneous detection of GI/GII noroviruses and murine norovirus. *J Virol Meth*, 2009, **161**, 247-253.
18. Stals A, Mathijs E, Baert L, et al.— Molecular detection and genotyping of noroviruses. *Food Environ Virol*, 2012, **4**, 153-167.
19. MacCannell T, Umscheid CA, Agarwal RK, et al.— Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011, **32**, 939-969.
20. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, et al.— The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health*, 1982, **72**, 1329-1332.
21. Zonta W, Mauroy A, Farnir F, et al.— Virucidal efficacy of a hydrogen peroxide nebulization against murine norovirus and feline calicivirus, two surrogates of human norovirus. *Food Environ Virol*, 2016, **8**, 275-282.
22. Riddle MS, Walker RI.— Status of vaccine research and development for norovirus. *Vaccine*, 2016, **34**, 2895-2899.
23. Huynen P, Mauroy A, Lambert N, et al. Epidémie nosocomiale à norovirus : l'expérience d'un hôpital de la région liégeoise en Belgique. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, sous presse.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Huynen, Service de Microbiologie Clinique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.

Email : p.huynen@chuliege.be