

Les Norovirus: grands coupables méconnus de gastro-entérites

par les D^{rs} Axel Mauroy¹, Pascale Huynen², et les P^{rs} Patrick Demol^{2,3}, Etienne Thiry¹

1. DMV, Virologie vétérinaire et maladies virales animales, Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège
2. Microbiologie médicale, CHU de Liège
3. Microbiologie médicale et virologie médicale, Département des sciences biomédicales et pré-cliniques, Faculté de Médecine, Université de Liège

Bien que peu connus du public médical, les norovirus sont pourtant responsables d'une très large proportion des gastro-entérites sporadiques et épidémiques. Leurs caractéristiques sont utiles à connaître, notamment dans le cadre de la gestion des épidémies communautaires de gastro-entérites. Le présent article brosse le portrait de ce virus particulier.

PRÉTEST

	Vrai	Faux
1. Les infections cliniques à norovirus ne se diagnostiquent que chez les jeunes enfants.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Des vomissements peuvent constituer les seuls symptômes d'une infection par les norovirus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Il n'existe plus jamais trace du norovirus dans les selles après la rémission clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponses en page 354.

ABSTRACT

Recently, noroviruses emerged worldwide as a main and frequent cause of sporadic and epidemic gastroenteritis. The symptomatology they cause is usually benign. Their real impact lies on Public Health and Food Safety levels.

Key Words: norovirus, gastroenteritis, Public health, Food Safety.

RÉSUMÉ

Récemment, les norovirus ont été reconnus comme une cause fréquente de gastro-entérite sporadique ou épidémique. La symptomatologie qui leur est associée est bénigne. Leur réel impact se répercute au niveau de la Santé Publique et de la Sécurité Alimentaire.

Mots-clés: norovirus, gastro-entérite, Santé Publique, Sécurité Alimentaire.

VIROLOGIE GÉNÉRALE ET MOLÉCULAIRE

Les NoV appartiennent à la famille des *Caliciviridae*. Ce sont des petits virus non enveloppés avec un génome composé d'ARN. Les propriétés de ces virus expliquent vraisemblablement l'explosivité et la haute virulence rencontrées lors des épidémies causées par ceux-ci. Ces propriétés sont les suivantes: une relative résistance dans l'environnement ainsi qu'aux concentrations usuelles de désinfectants; une faible dose infectante (estimée être inférieure à 100 particules virales) combinée à de hauts taux d'excrétion durant la période d'incubation, l'infection et même après la disparition des symptômes; un mode de transmission oro-fécale. Cinq génogroupes (G) sont décrits dans le genre *Norovirus*. Les souches humaines se classent dans les GI, GII et GIV⁽³⁾. La majorité des infections humaines sont provoquées par les souches des génogroupes GI et GII.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les NoV sont détectés dans le monde entier dans une part sans cesse plus importante des épidémies de gastro-entérites. Contrairement aux rotavirus et aux adénovirus qui infectent principalement les jeunes enfants, les NoV infectent les personnes de tout âge. En Europe, les calicivirus humains (NoV et sapovirus) ont été détectés dans 61,7% et 74,1% respectivement de toutes les épidémies causées par des virus au cours des années 2006 et 2007^(4,5). Aux USA, au cours de l'année 2006, 55% des épi-

démies d'origine alimentaire ont été causées par des virus et 98% de ces épidémies ont été attribuées aux NoV⁽⁶⁾. Étant donné l'existence de souches de NoV animales⁽⁷⁾, l'hypothèse d'un risque zoonotique a été émise mais ce risque est actuellement évalué comme très faible^(8,9). La voie de contamination majoritaire reste la transmission de personne à personne, via la voie oro-fécale. Dans certains cas, les NoV peuvent également se retrouver dans les aérosols générés par les vomissements (voie de transmission pseudo-aérienne). À côté de la transmission oro-fécale directe (de personne à personne), il existe aussi la voie de transmission alimentaire (voir figure 1).

PATHOGÉNIE ET ASPECTS CLINIQUES

La maladie que causent les NoV est le plus souvent bénigne et de courte durée. Les symptômes consistent majoritairement en des nausées et vomissements (la maladie était auparavant connue sous le nom de «*Winter Vomiting Disease*»). Ces vomissements sont parfois incoercibles et accompagnés ou non de diarrhée et des symptômes classiques de fièvre. Chez l'enfant, les vomissements dominent généralement le tableau clinique tandis que ce sera la diarrhée dans le cas des adultes affectés. L'incubation varie de 10 à 51 heures mais le NoV peut être détecté dans les selles aussi tôt que 18 heures après une contamination. En d'autres termes, une personne contaminée est, elle-même, déjà contagieuse pour son entourage 12 à 24 heures avant de développer les symp-

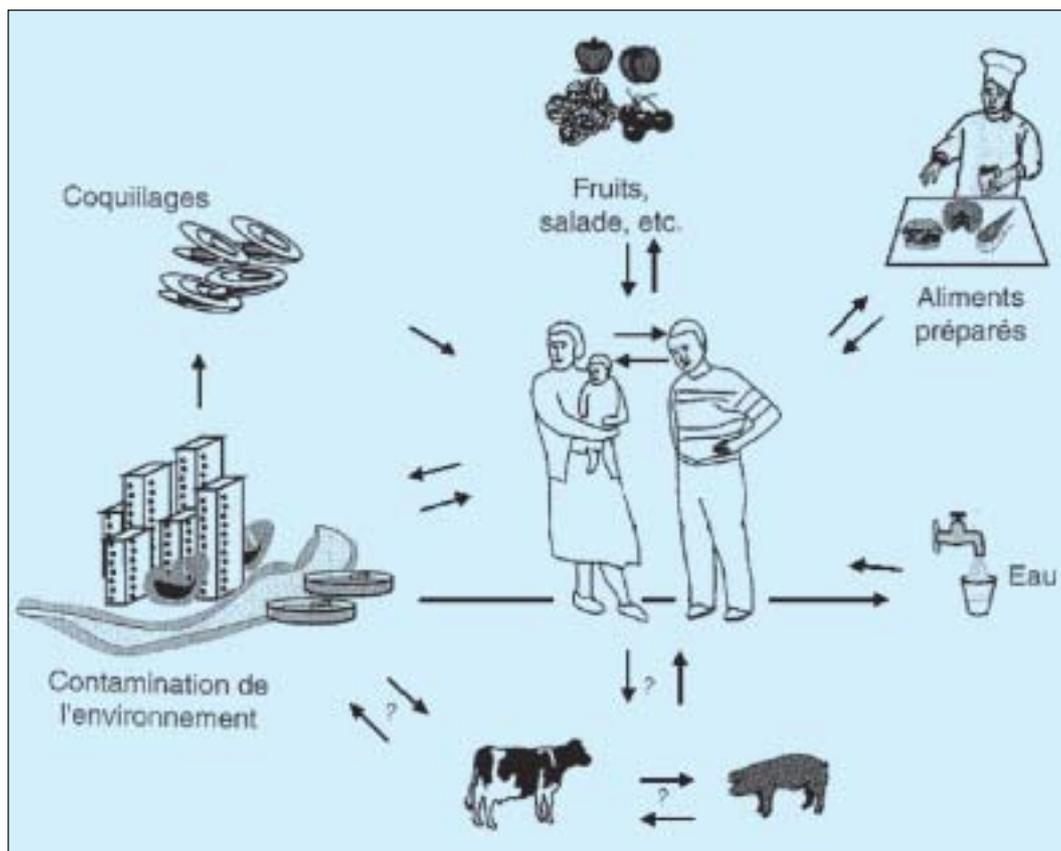


Figure 1 : voies de transmission et modes de contamination classiques des norovirus. L'hypothèse du risque de transmission zoonotique a été envisagée dans ce schéma bien qu'actuellement reconnu comme étant très faible.

tômes. Ces derniers durent en moyenne de 24 à 48 heures. Des périodes d'excrétion prolongée, parfois durant un mois encore, ont toutefois été décrites⁽¹⁰⁾. Dans le cas d'enfants cancéreux, l'excrétion de virus accompagnée de symptômes (essentiellement des vomissements) a été observée pendant plus d'un an⁽¹¹⁾. Chez les patients immunodéprimés, les NoV sont une cause sous-estimée de diarrhées sévères et prolongées, voire chroniques⁽¹²⁾. La pathologie est donc souvent exacerbée en cas d'immunodépression.

Récemment, on a mis en évidence une implication des NoV dans un certain pourcentage des convulsions bénignes afébriles chez les enfants en bas âge hospitalisés pour gastroentérite⁽¹³⁾. Le taux d'incidence de la maladie dans une population mise en contact avec les cas primaires traduit le degré de transmission de la maladie. Ce taux est très élevé pour ce qui concerne les NoV, spécialement dans les communautés telles les maisons de repos, hôpitaux⁽¹⁴⁾, crèches, écoles et bateaux de croisière. Lors d'épidémies en milieu hospitalier ou chez les enfants de moins de 11 ans, la maladie est en moyenne deux fois plus longue et plus grave⁽¹¹⁾. De lourdes pertes économiques et des problèmes de désinfection peuvent être attendus dans les collectivités. Étant donné la résistance environnementale du virus, les employés qui excrètent le virus sont à risque pour les secteurs impliqués dans les processus de transformation alimentaire. Deux profils d'immunité ont été mis en évidence au cours d'infections expérimentales.

Une immunité à court terme contre des souches homologues d'une durée approximative de 6 mois et une immunité de plus longue durée dont les déterminants (production d'IgA notamment) ne sont pas encore parfaitement compris. À noter qu'il existe une sensibilité individuelle variable, vraisemblablement liée au groupe sanguin ABO, et qui expliquerait une propension variable, d'un sujet à l'autre, à développer les symptômes lors de la transmission du virus.

ÉVOLUTION VIRALE CHEZ LES NOROVIRUS

Les calcivirus, et notamment les NoV, sont des virus dont la variabilité génétique est très importante. La situation évolutive des NoV a souvent été comparée à celle du virus de la grippe saisonnière. Les souches de génotype GII.4 sont globalement dominantes dans les étiologies des gastroentérites à NoV et ont été régulièrement prises en exemple dans les études d'évolution des NoV⁽¹⁵⁾. À l'intérieur de ce génotype, de nouveaux variants émergent régulièrement suite aux phénomènes de mutations ponctuelles et de recombinaison⁽¹⁶⁾. Ces nouveaux variants donnent naissance à de nouveaux clusters aptes à remplacer les autres souches apparues précédemment et à se propager dans les populations naïves. Il existe, par ailleurs, des outils de surveillance européens qui tracent ces variants (<http://www.noronet.nl/noronet>).

MÉTHODES DE DIAGNOSTIC

Au cours d'une épidémie, le diagnostic étiologique peut être suspecté sur base clinique lorsque les critères suivants, dits de Kaplan, sont rencontrés en association :

- des pathogènes bactérien ou parasitaire ne sont pas détectés ;
- des vomissements sont présents chez plus de 50 % des personnes atteintes ;
- la durée moyenne de la maladie est de 12 à 60 heures ;
- la période d'incubation est de 24 à 48 heures.

La grande variabilité génétique et antigénique des NoV complique leur détection par les outils de diagnostic. Celle-ci se pratique sur les fèces et est basée, soit sur la détection du matériel génétique viral qui est actuellement le standard de référence (amplification génique, RT-PCR), soit sur des méthodes immunologiques, soit enfin sur la microscopie électronique et donc la visualisation directe de la particule virale⁽¹⁷⁾.

Les **tests de terrain disponibles** (par exemple les tests Rida[®]Quick norovirus de Ridascreen[®] et IDEIA[®] norovirus de Thermo Fischer Scientific) sont basés sur la détection immunologique des antigènes viraux directement dans les fèces. Ils sont moins sensibles que les amplifications géniques mais sont pourvus d'une bonne spécificité. Ces tests rapides, dont le résultat est parfois déjà disponible après 15 minutes, sont utiles pour mettre rapidement en évidence un début d'épidémie. Leur réévaluation au niveau des anticorps et antigènes utilisés est régulièrement nécessaire afin de se trouver en adéquation avec les souches circulantes.

Les **tests les plus sensibles** sont basés sur la détection moléculaire de courtes régions de leur génome par RT-PCR conventionnelle et en temps réel. Cette technologie est coûteuse en réactifs et en équipement et n'est pas transposable en conditions de terrain. Elle nécessite donc des délais (envoi et traitement de l'échantillon) et diffère donc des résultats qu'on souhaiterait rapides pour limiter les risques de propagation et les contraintes de désinfection. Sur le terrain, l'**algorithme décisionnel** pourrait donc se baser en première ligne sur la clinique, et être ensuite confirmé par des tests immunologiques rapides. Cela pourrait permettre de pouvoir mettre en place rapidement les mesures de diminution d'exposition. Si les tests antigéniques rapides sont négatifs, une validation par les tests moléculaires devra être réalisée. Les tests de diagnostic rapides des infections à NoV réalisés en laboratoire, d'un coût de 10 €, peuvent être partiellement remboursés par l'INAMI tandis que les tests de détection moléculaire ne le sont pas.

NOROVIRUS ET SÉCURITÉ ALIMENTAIRE

La contamination des aliments par des virus transmissibles à l'homme est un réel problème de santé publique car elle représente un risque important pour les consommateurs. À la vue des données épidémiologiques internationales actuelles, les virus les plus importants sont les NoV (40 % des épidémies d'origine alimentaires en 2002 aux États-Unis)⁽¹⁸⁾.

Il a été estimé que la transmission alimentaire était incriminée dans 14 % des infections à NoV⁽¹⁹⁾. Cependant, ce taux varie très fort suivant les études et les stratégies nationales de détection (parfois exclusivement basées sur les épidémies de gastroentérites d'origine alimentaire, comme en Belgique).

Les **mollusques bivalves** (huîtres, moules, etc.) sont reconnus comme une source importante d'infection à NoV d'origine alimentaire car ils concentrent les particules virales par filtration d'eaux contaminées. Plusieurs autres types d'aliments, principalement non cuits, ont aussi été impliqués dans la transmission des NoV (fruits, légumes, sandwiches) contaminés suite à un contact avec de l'eau contaminée ou par les manipulations d'un préparateur lui-même infecté et excréteur lors de leur transformation.

TRAITEMENT

Le traitement est symptomatique ; il se base sur le maintien ou, plus rarement, sur le rétablissement de l'hydratation au moyen de solutions de réhydratation orale. Dans des cas exceptionnels, vomissements graves et/ou diarrhée sévère, le recours à la réhydratation parentérale peut s'imposer. L'administration orale de sous-salicylate de bismuth (pas de formulation commerciale en Belgique, disponible dans d'autres pays tel que les Pays-Bas) après le début des symptômes peut permettre de réduire significativement la sévérité et la durée des crampes abdominales chez l'adulte, la symptomatologie gastro-intestinale ayant également été réduite de 6 heures. Son utilisation chez les jeunes enfants (1 mois à 5 ans), tout comme l'utilisation des traitements symptomatiques (loperamide, agents anticholinergiques, absorbants, composés contenant des *lactobacillus*) ne sont pas recommandés par l'Académie Américaine de Pédiatrie⁽²⁰⁾.

PRÉVENTION

Des vaccins à base de pseudo-particules virales sont en cours de développement. En l'absence de vaccin disponible, il faut insister sur les mesures de prévention et d'hygiène pour limiter la propagation du virus : lavage des mains suivi de l'utilisation d'une solution hydro-alcoolique (alcool $\geq 70\%$), décontamination des surfaces à l'aide de solutions démontrées

efficaces contre les NoV (eau de javel > 0,5 % par exemple), isolement des patients infectés, information du personnel soignant. Il conviendra également que les personnes immunodéprimées évitent les collectivités affectées.

CONCLUSION

Les NoV devront à l'avenir être pris en compte dans tout diagnostic différentiel de gastro-entérite aigüe, sporadique ou épidémique. Leur résistance environnementale combinée à toute une série d'autres facteurs en font des virus très infectieux, à craindre particulièrement dans les communautés. Des mesures strictes de désinfection et de réduction à l'exposition devront être entreprises. Ce sont également des virus d'intérêt majeur pour la Sécurité Alimentaires et pour les entreprises de transformation des aliments. ■

BIBLIOGRAPHIE

- Kohli E, Bon F, Balay K, Pothier P. Les Calicivirus humains, une cause majeure de gastro-entérites aigües. *Virologie* 2005; **9**: 93-106.
- Widdowson MA, Sulka A, Bulens SN, Beard RS et al. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000. *Emerg Infect Dis* 2005; **11**: 95-102.
- Green KY, Chanock RM, Kapikian AZ. Human caliciviruses. Dans: Knipe, D. M. and Howley, P. M. éditeurs, *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- Anonyme. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* 2007; **130**.
- Anonyme. The Community Summary report on Food-borne Outbreaks in the European Union in 2007. *The EFSA Journal* 2009a; **271**.
- Anonyme. Surveillance for Foodborne disease Outbreaks-United States 2006. *MMWR*, 2009b; **58**: 609-15.
- Scipioni A, Mauroy A, Vinjé J, Thiry E. Animal noroviruses. *Vet J* 2008; **178**: 32-45.
- Mauroy A, Scipioni A, Mathijs E, Saegerman C et al. Epidemiological study of bovine norovirus infection by RT-PCR and a VLP-based antibody ELISA. *Vet Microb* 2009; **137**: 243-51.
- Mauroy A, Gillet L, Mathijs E, Vanderplasschen A et al. Alternative attachment factors and internalization pathways for genotype 2 bovine noroviruses. *J Gen Virol* 2011; **92**: 1398-409.
- Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Estes MK et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**: 1553-7.
- Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol* 2009; **44**: 1-8.
- Roddie C, Paul JP, Benjamin R, Gallimore CI et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis* 2009; **1**; **49**: 1061-8.
- Chan CM, Chan CW, Ma CK, Chan HB. Norovirus as cause of benign convulsion associated with gastro-enteritis. *J Pediatr Child H*, 2011, doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01986.x.
- Verbelen V, Bodéus M, Garrino MG, Scipioni A et al. Hospital outbreak of gastroenteritis due to norovirus in Belgium. *Acta Clin Belg* 2004; **59**: 30-33.
- Siebenga JJ, Vennema, H, Renckens B, de Bruin E et al. Epochal evolution of GGIL4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol* 2007; **81**: 9932-41.
- Mathijs E, Muylkens B, Mauroy A, Ziant D et al. Experimental evidence of intragenogroup recombination in murine noroviruses. *J Gen Virol* 2010; **91**: 2723-2733.
- Rabenu HF, Sturmer M, Buxbaum S, Walczok A et al. Laboratory diagnosis of norovirus: which method is the best? *Intervirology* 2003; **46**: 232-8.
- Blanton LH, Adams SM, Beard RS, Wei G et al. Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000-2004. *J Infect Dis* 2006; **193**: 413-21.
- Lopman BA, Reacher MH, Van Duynhoven Y, Hanon FX et al. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**: 90-6.
- Anonyme. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996; **97**: 424-35.
- Bok K, Abente EJ, Realpe-Quintero M, Mitra T et al. Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. *J Virol* 2009; **22**: 11890-901.
- Lopman B, Zambon M, Brown DW. The evolution of norovirus, the "gastric flu". *PLoS Medicine* 2008; **2**: e42.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

- Les Norovirus sont transmis par voie oro-fécale ou alimentaire (moules, etc.) et sont responsables de $\geq 50\%$ des épidémies de gastro-entérite, en particulier en milieu communautaire.
- Le sujet contaminé est lui-même contagieux pour son entourage dès 24h. avant de développer les symptômes, et le virus peut parfois rester présent dans ses selles durant plusieurs jours après la rémission clinique.
- Les symptômes apparaissent endéans 24 à 48h. et durent 10 à 60h. Ils sont plutôt dominés par la diarrhée chez l'adulte et par les vomissements chez l'enfant. Ils sont plus intenses et plus durables chez l'enfant < 11 ans ou chez le sujet immunodéprimé.
- Lorsqu'un norovirus est suspecté dans une épidémie communautaire, il convient d'appliquer des règles strictes d'hygiène (lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique, isolement des malades, désinfection du matériel à l'eau de javel).

La Rédaction