



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 224

GASTRO-ENTÉRITES À NOROVIRUS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Alaaeddine BOUJEDDAINE TSOULI

Né le 14 Avril 1994 à Casablanca

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Epidémie, Gastro-entérite aiguë, Hygiène, *Norovirus*, Réhydratation.

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

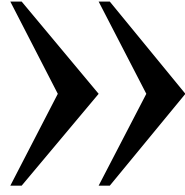
Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUÏLE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADIOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALLILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAoudi Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynecologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Génécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

* Enseignants Militaires

Dédicaces

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées
Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

*Monsieur le Médecin générale brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service Santé*

*En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin colonel major
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V
- Rabat*



A

Monsieur le Médecin Colonel

Taoufiq AMEZIANE

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Général

Abdelhamid HDA

Professeur agrégé de Cardiologie

Ancien Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées

Royales

et Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre profond respect, notre profonde

considération et sincère admiration.



A

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
Abdelfattah LOUARAK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin colonel major
Elbaaj Mohammed
Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

Monsieur le Médecin général de brigade

BOULAHYA Abdellatif

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

Monsieur le Médecin colonel

El Matar Abderrahmane

*Commandant le Groupement Formation et Instruction
de l'ERSSM*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*

A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à

A mes très chers parents,

Aucun hommage, aucun mot ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont vous ne cessez de me combler. Vos prières et bénédictions m'ont tracé le chemin permettant de mener à bien mes études.

Pour tous les sacrifices depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Ce travail est le fruit de vos efforts fournis pour mon éducation et ma formation.

J'espère que je vous ai rendus fiers de moi. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère épouse, Houda,

Depuis que je t'ai connu, ton soutien et tes conseils m'ont été très précieux dans ma vie personnelle ainsi que professionnelle. Je tiens à te remercier pour ta disponibilité tout au long de la préparation de ce travail, pour ton écoute quand les choses vont mal, pour ta patience lors des moments difficiles et aussi pour tes encouragements qui ne cessent de me pousser vers l'avant.

A mon frère, Adam, mes sœurs, Rim et Hanaa,

Je remercie Dieu de vous avoir dans ma vie, pour toute la joie que vous avez ajoutée à notre famille. J'espère que cette union se consolidera encore plus dans l'avenir.

A toute la famille SBAI,

Je vous remercie d'être toujours présents à mes côtés et de l'aide que vous avez toujours rapportée à ma petite famille et à moi. Votre soutien m'a permis de passer mes années d'études en toute tranquillité et en me sentant chez moi.

A toute ma famille paternelle,

Malgré la distance, sachez que vous êtes toujours présents dans mon cœur.

A mes beaux-parents et à toute la famille CHOUNI et JLAIDI,

Je n'oublierai jamais l'accueil chaleureux que vous m'avez fait, ce qui m'a facilité l'intégration au sein de votre famille, et devenir reconnaissant d'avoir une 2ème famille comme la vôtre.

A tous mes amis proches,

Je vous considère comme une famille pour moi, je n'oublierai pas les moments agréables qu'on a passé ensemble ainsi que nos moments difficiles qu'on a pu surmontés par notre solidarité.

A mes chers grands-parents, ma tante Amina et à toutes les âmes qu'on a perdues et que j'aurai bien aimé qu'elles soient présentes à mes côtés, vous resterez toujours gravés dans mon cœur, toutes mes prières sont pour vous.

Remerciements

A notre maître et président du jury

Monsieur ZOUHDI Mimoun

Professeur en Microbiologie

Vous avez accepté d'être le président de ma thèse et je vous en remercie sincèrement. Vous vous êtes montré disponible, à l'écoute et compréhensif. Merci pour votre aide et pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur SEKHSOKH Yassine

Professeur en Microbiologie

C'est un grand honneur de m'avoir confié ce travail, je vous remercie d'avoir veillé
sur la réalisation de cette thèse.

J'exprime mes profonds remerciements pour l'aide que vous m'avez apporté, pour
votre rigueur et votre patience qui m'ont été très précieuses.

Je souhaite être digne de la confiance que vous m'avez accordée et j'espère,

Cher Maître, que vous trouverez ici le témoignage de ma vive gratitude et de mes
respectueux sentiments.

A Notre Maître et co-rapporteur de thèse

Madame CHADLI Mariama

Professeur en Microbiologie

C'est pour moi un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger mon travail. Veuillez trouver, chère Maître, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maître et Juge de thèse

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur en Pédiatrie

Je vous suis très reconnaissant de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Il m'est particulièrement agréable de vous exprimer ici ma profonde gratitude et mes respects les plus sincères.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

AA	: Acide aminé
ADNc	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	: Acide ribonucléique
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CNR	: Centre national de références
EHPAD	: Etablissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GE	: Gastro-entérite
GEA	: Gastro-entérite aiguë
GI	: Gastro-intestinal/intestinaux
H	: Heure
HBGA	: Histo-Blood Group Antigen
Ig G	: Immunoglobuline de type G
Ig A	: Immunoglobuline de type A
IL-2	: Interleukine 2
INF	: λ Interféron Gamma
IV	: Intraveineuse
Kg	: Kilogramme

L	: Litre
ME	: Microscopie électronique
Mg	: Milligramme
Min	: Minute
mL	: Millilitres
Mmol	: Milli-mole
Nm	: Nanomètre
NS	: Non structurale
ORF	: Open reading frame
PBMC	: Peripheral blood mononuclear cell
PCR	: Réaction en chaine par polymérase
PPM	: Partie par million
RT-PCR	: Reverse transcriptase polymerase chain reaction
SRO	: Solution de réhydratation orale
TDR	: Test de diagnostic Rapide
UTR	: UnTranslated Region
VLP	: Virus like Particle
VP	: Protéine virale
VPg	: Protéine virale liée au génome
3D	: Trois dimensions

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: classification de la famille des <i>Caliciviridae</i>	7
Figure 2: Classification des <i>Norovirus</i>	9
Figure 3: Virus <i>Norwalk</i> (<i>Norovirus</i>) observé en Microscopie électronique ...	10
Figure 4: Organisation du génome des <i>Calicivirus</i> humains. Positions sur le virus <i>Norwalk</i> (Genbank accession n° M87661)	11
Figure 5: Structure de la capside de particules « virus-like » par cryo-microscopie électronique à 22Å et par cristallographie aux rayons X	13
Figure 6: Inactivation des <i>Norovirus</i> humains par un traitement au chlore	18
Figure 7: Inactivation des <i>Norovirus</i> avec A : montrant la température utilisée et B : montrant la durée du traitement	19
Figure 8: Inactivation des <i>Norovirus</i> humains par un traitement aux rayons ultraviolets	20
Figure 9: Mode de transmission du <i>Norovirus</i>	26
Figure 10: Statistiques en rapport avec la transmission du <i>Norovirus</i> (sources et milieux d'épidémies)	26
Figure 11: Répartition géographique de quatre villes concernant la surveillance des Gastro-entérites aiguës au Maroc	31
Figure 12: Distribution saisonnière des cas de Gastro-entérites aiguës durant les années 2011 et 2012 au niveau des 4 villes de surveillance au Maroc	32

Figure 13: Répartition des Gastro-entérites aiguës à Norovirus durant les années 2011 et 2012 au niveau des centres de santé publiques ainsi qu'au niveau des hôpitaux de surveillance	32
Figure 14: Répartition géographique des épidémies de Gastro-entérites reçues au Centre national de références des virus entériques en France durant l'année 2014	33
Figure 15: Courbe montrant la répartition saisonnière des cas de Gastro-entérites reçues au Centre national de références des virus entériques en France entre 2008 et 2014	34
Figure 16: Membrane de nitrocellulose utilisée pour le fonctionnement du test immunochromatographique	49
Figure 17: Schéma montrant les étapes d'une PCR	52
Figure 18: Schéma de la méthode AQUA (spectrométrie de masse quantitative)	55
Figure 19: Etapes nécessaires pour un lavage efficace des mains	80
Figure 20: Prévention des épidémies d'origine alimentaire	82
Figure 21: Courbe montrant l'excrétion Norovirale chez les sujets placebo/vaccinés selon qu'ils sont malades ou non	86

Liste des tableaux

Tableau I: Fonctions et propriétés des protéines NS des <i>Norovirus</i>	11
Tableau II: Caractéristiques des <i>Norovirus</i> qui facilitent la propagation lors des épidémies	28
Tableau III: 5 kits d'immunochromatographie : Sensibilité pour le diagnostic	50
Tableau IV: 5 kits d'immunochromatographie : Spécificité pour le diagnostic ...	50
Tableau V: Principaux agents infectieux responsables de diarrhées aiguës	56
Tableau VI: Caractéristiques de l'infection à <i>Norovirus</i> comparant les sujets immunocompétents et les sujets immunodéprimés	60
Tableau VII: Evaluation de l'état de déshydratation	66
Tableau VIII: Composés antiviraux potentiels pour le traitement des Gastro-entérites aiguës à <i>Norovirus</i>	77

Sommaire

Introduction	1
I. Propriétés du <i>Norovirus</i>	5
1. Historique	5
2. Taxonomie-Classification	6
3. Caractéristiques virologiques du <i>Norovirus</i>	9
3.1. Organisation génomique	10
3.2. Protéines virales	11
3.2.1. Protéines non structurales	11
3.2.2. Protéines structurales	12
4. Multiplication in vitro	15
5. Propriétés physico-chimiques et résistance à l'environnement	17
6. Immunité induite par le <i>Norovirus</i>	20
6.1. Réponse immunitaire humorale	21
6.2. Réponse immunitaire cellulaire	22
II. Epidémiologie	24
1. Réservoir	24
2. Transmission	24
3. Facteurs favorisant la transmission du <i>Norovirus</i>	26
4. Incidence de la maladie et populations à risque	29
5. Répartition géographique et saisonnalité du <i>Norovirus</i>	30

III. Physiopathologie de la Gastro-entérites aigue à <i>Norovirus</i>	36
1. Altérations histologiques dans l'intestin	36
2. Manifestations physiques et biochimiques	37
3. Infection systémique	38
4. Rôle du microbiote intestinal dans l'infection à <i>Norovirus</i>	39
IV. Etude Clinique	41
V. Diagnostic des Gastro-entérites aiguës à <i>Norovirus</i>	44
1. Diagnostic positif	44
1.1. Diagnostic biologique non spécifique	44
1.2. Diagnostic virologique direct	45
1.2.1. Prélèvement et transport	45
1.2.2. Visualisation par Microscopie électronique.....	46
1.2.3. Détection des antigènes viraux : Tests d'immunodiagnostic....	46
1.2.3.1. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)	46
1.2.3.2. Tests de diagnostic rapide (TDR)	47
➤ Test d'agglutination au latex	48
➤ Tests immuno-chromatographique	48
1.2.4. Tests moléculaires	50
➤ RT-PCR	51
➤ RT-PCR quantitative ou en temps réel	52
➤ PCR multiplex	53

➤ Spectrométrie de masse	54
1.3. Diagnostic sérologique	55
2. Diagnostic différentiel	56
2.1. Si diarrhées et vomissement	56
2.2. Si diarrhées uniquement	56
2.3. Si vomissements uniquement	57
VI. Evolution-Complication	60
VII. Traitement des Gastro-entérites aiguës à <i>Norovirus</i>	65
1. Réhydratation	65
2. Réalimentation	68
3. Médicaments anti-diarrhéiques	69
4. Médicaments antiémétisants	71
5. Médicaments Antispasmodiques	73
6. Autres traitements	74
6.1. Antipyrétiques	74
6.2. Probiotiques et levures	74
6.3. Traitements antiviraux	75
VIII. Prévention	79
1. Mesures d'hygiène classiques	79
1.1. Lavage des mains	79
1.2. Désinfections des surfaces	80

1.3. Contrôle des foyers infectieux d'origine alimentaire	81
1.4. Contrôle des foyers infectieux liés à l'environnement	83
1.5. Contrôle des foyers infectieux dans les institutions	83
2. Prévention vaccinale	84
Conclusion	87
Résumés	89
Références	93

Introduction

Pendant longtemps le *Rotavirus* a été le virus le plus fréquent causant des diarrhées dans les premières années de vie, mais après le développement des vaccins à *Rotavirus*, les *Norovirus* sont devenus les premiers agents pathogènes responsables de gastroentérites (GE) causant plus de 200.000 décès par an, dans le monde entier.

Le *Norovirus*, anciennement appelé agent de *Norwalk*, est responsable de GE épidémiques touchant aussi bien les adultes que les enfants et survenant préférentiellement au sein des collectivités.

La gastro-entérite aiguë (GEA) est un problème de santé publique. Elle représente un motif très fréquent de consultation. Elle est généralement définie comme la présence:

- D'une gastrite : épigastralgies, nausées et vomissements alimentaires, non bilieux ;
- D'une entérite : une diminution de la consistance des selles (molles ou liquides) et / ou une augmentation de la fréquence des évacuations (typiquement ≥ 3 par 24 heures (H)). La diarrhée dure généralement moins de 7 jours et pas plus de 14 jours.

Le *Norovirus* possède un Acide Ribonucléique (ARN) génomique monocaténaire de polarité positive dans une capsidie nue d'environ 27nanomètre (nm), il est maintenant classé dans les *Calicivirus*. Ils sont hautement contagieux et responsables de GE qui s'expriment cliniquement par des diarrhées, des vomissements importants et des douleurs abdominales. La transmission est oro-fécale, l'infection pouvant être liée à l'eau, les coquillages ou à un contact direct avec un sujet infecté.

Le diagnostic a longtemps reposé sur l'observation de particules virales dans les selles de malades grâce à la microscopie électronique (ME) et leur identification par immuno-électromicroscopie.

Actuellement le diagnostic repose surtout sur l'amplification génique : réaction en chaîne par polymérase : PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction : RT-PCR ou RT-PCR en temps réel), ainsi que sur les tests immunoenzymatiques.

L'évolution en règle est la résolution spontanée des symptômes en quelques jours chez les sujets immunocompétents. Cependant des formes chroniques peuvent se voir chez les sujets immunodéprimés.

Il n'y a pas de traitement particulier pour cette maladie. Il suffit de prescrire un traitement efficace contre les symptômes prévenant ainsi la déshydratation causée par les pertes d'eau dues aux vomissements et diarrhées.

L'élément le plus important étant la prévention et ce par de nombreuses mesures d'hygiène individuelle et collective. Les vaccins contre le *Norovirus* sont à ce jour, à un stade précoce de développement.

Ce travail a donc pour objectif de mettre en lumière l'importance du *Norovirus* responsable de GE épidémiques, et ce, en mettant en évidence ses caractéristiques virologiques et épidémiologiques et en comprenant la physiopathologie de ces GE afin d'expliquer les caractéristiques cliniques permettant de poser le diagnostic positif (biologique et virologique) et différentiel pour enfin choisir un traitement symptomatique adapté à la situation rencontrée et de prévenir la propagation de l'infection grâce à des mesures d'hygiène qui doivent être respectées.

Propriétés du *Norovirus*

I. Propriétés du *Norovirus* :

1. Historique :

C'est en 1929, que Zahorsky a rédigé pour la 1ère fois un article sur le « winter vomiting disease » , la considérant comme une maladie émergeant surtout en hiver et caractérisée par l'apparition brusque de vomissements et diarrhées, avec un pic de prévalence lors des mois les plus froids de l'année, mais la cause n'a pas été définie [1].

En octobre 1968, une vague de GE dont les caractéristiques sont similaires au « winter vomiting disease » est apparue chez 50 % des élèves et des enseignants d'une école primaire de *Norwalk*, L'Ohio, USA, suivie 48h après par une deuxième vague au sein des familles des enseignants/élèves.

Aucun agent bactériologique ne pouvait être isolé. De là, la recherche étiologique pour trouver l'agent responsable a commencé.

En 1972, Albert Kapikian a montré, à l'aide de la ME, des agrégats de particules virales de 27 nm, qui après des enquêtes plus poussées ont permis de découvrir que c'était l'agent étiologique de l'écllosion de *Norwalk*. Le virus de *Norwalk* ou *Norovirus* a donc été découvert par Kapikian et al en 1972 et a été le premier virus à être associé à une GE.

Le *Norovirus* a maintenant été placé dans le genre des *Norovirus*.

Au cours des années 1970, d'autres virus causant la GE, à savoir le *Rotavirus*, l'*Adénovirus* entérique et l'*Astrovirus* ont été identifiés.

Aujourd'hui, les *Norovirus* sont considérés comme la cause la plus fréquente de GEA dans le monde entier, causant environ 23 millions d'épisodes chaque année aux États-Unis [2].

2. Taxonomie-Classification :

Les *Norovirus* appartiennent au genre *Norovirus* de la famille des *Caliciviridae* (figure1). Ils sont l'un des principaux agents des GEA sporadiques et épidémiques quelles que soient les tranches d'âge. Ces virus à ARN simple brin présentent une grande diversité, on distingue 6 génogroupes eux-mêmes classifiés en génotypes. À cette diversité s'ajoutent des souches recombinantes et des variantes par mutation expliquant la très grande évolutivité génétique de ces virus. Ainsi, ces nouvelles souches seraient responsables des vagues épidémiques régulièrement constatées. La biologie de ces virus connaît actuellement d'importants développements avec d'une part la description de leurs récepteurs glycanes liés aux antigènes des groupes sanguins tissulaires et d'autre part, la découverte d'un *Norovirus* murin cultivable et pouvant servir de modèle [3].

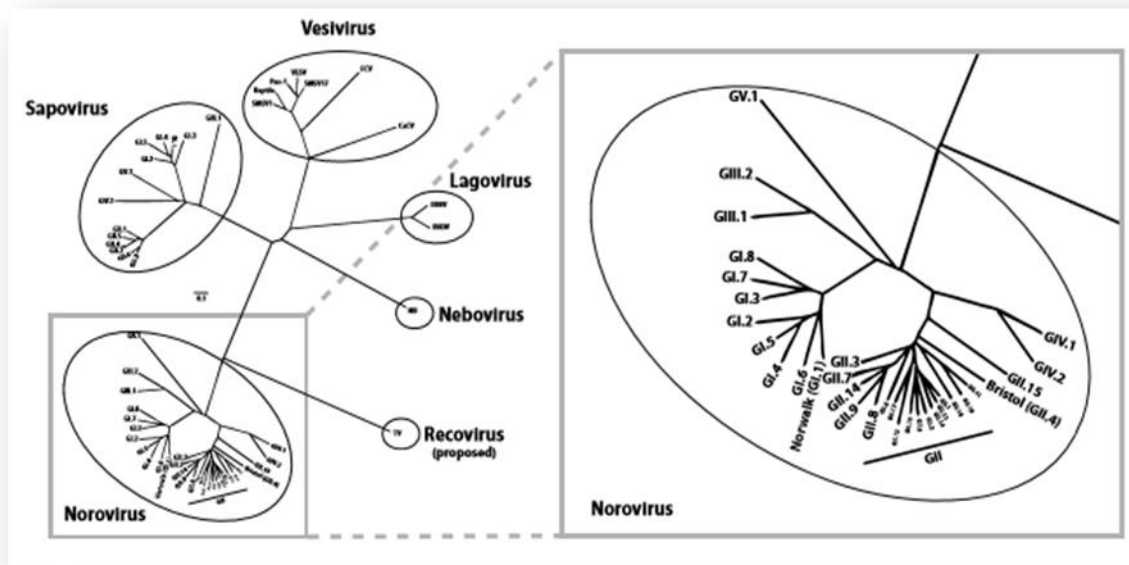


Figure 1: classification de la famille des *Caliciviridae* [2].

Les *Norovirus* sont classés en génogroupes et génotypes (figure 2) en fonction de la diversité des acides aminés (AA).

Ils sont génétiquement classés en 6 génogroupes établis (GI-GVI) tandis qu'un génogroupe VII provisoire est proposé. Les virus GI et GII sont responsables de la majorité des maladies chez l'homme alors que les virus GIV sont rarement détectés comme la cause de maladies épidémiques ou sporadiques. Selon la plus récente analyse phylogénétique, les virus GII.15 pourraient devoir être reclassés comme un génogroupe distinct, mais cela nécessiterait l'approbation consensuelle du groupe de travail international sur les *Norovirus*. Chaque génogroupe est fondé sur le regroupement phylogénétique de la séquence complète des AA de la protéine virale 1 (VP1) et est divisé en génotypes. A ce jour, 9 génotypes de capsidite ont été reconnus dans GI et 22 dans GII, dont les virus de trois génotypes (GII.11, GII.18 et GII.19) ont été

détectés uniquement chez le porc. Les virus GIV se composent de deux génotypes dont le GIV.1 a été détecté chez l'homme et le GIV.2 chez les espèces félines et canines. Les virus GII sont les plus fréquemment détectés (89 %), tandis que les virus GI, qui comprennent le virus de la souche prototype GI.1 du virus *Norwalk*, sont à l'origine d'environ 11 % des foyers.

Malgré la grande diversité génétique des *Norovirus*, les virus d'un seul génotype, GII.4, sont responsables de la majorité des flambées de *Norovirus* dans le monde. En raison de l'évolution de l'époque, de nouvelles variantes pandémiques de GII.4 apparaissent tous les 2 ou 3 ans depuis le milieu des années 1990, remplaçant les souches GII.4 prédominantes précédentes, mais pas les autres souches endémiques. Ces variantes mondiales de GII.4 comprennent la souche GII.4 *US95/96* en 1995, GII.4 *Farmington Hills* en 2002, GII.4 *Hunter* en 2004, GII.4 *Den Haag* en 2006, GII.4 *New Orleans* en 2009 et GII.4 *Sydney* en 2012. Ces nouvelles variantes de la GII.4 sont souvent, mais pas toujours, associées à une augmentation du nombre de foyers. Aux Etats-Unis, la GII.4 *Sydney* a continué à être à l'origine de la majorité des flambées de *Norovirus* pendant la saison 2013-2014. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour favoriser l'évolution des virus GII.4, notamment l'immunité de groupe de l'hôte qui entraîne une variation antigénique dans le domaine P2 hypervariable de VP1 (protéine majeure de capsid). Cette région de la capsid virale se lie aux antigènes des groupes sanguins (Histo-Blood Group Antigen HBGA) qui servent de facteurs de fixation cellulaire pour les *Norovirus*. L'expression des HBGA à la surface des cellules est affectée par les génotypes ABO, Secretor et Lewis. Comme les virus GII.4 peuvent se lier à un plus grand nombre d'HBGA que les autres génotypes, ils sont capables d'infecter une plus grande population

sensible. Un autre mécanisme qui peut expliquer l'émergence de nouvelles variantes est la recombinaison homologue avec la plupart des points de rupture identifiés dans la région de jonction Open Reading Frame (ORF1-ORF2). La recombinaison intergénétique et intragénétique est également très répandue, ce qui laisse supposer que l'immunité et les recombinaisons sont des facteurs importants qui favorisent l'émergence de nouveaux virus GII.4 [4].

GG	génotype	Type
I	1	Norwalk
	2	Southampton
	3	Desert Shield
	4	Chiba
	5	Musgrove
	6	Hesse
	7	Winchester
	8
II	1	Hawaiï
	2	Melksham (Snow Mountain)
	3	Toronto (Mexico)
	4	Bristol (Lordsdale)
	5	Hillingdon
	6	Seacroft
	7	Leeds
	8	Amsterdam
	9-19
III		Bovine virus : Jena
IV		Alphatron
V	1	Murine

Figure 2: Classification des *Norovirus* [3].

3. Caractéristiques virologiques du *Norovirus* :

Comme les autres membres de la famille des *Caliciviridae*, les *Norovirus* sont des virus sphériques d'une taille de 27 à 40 nm qui ne sont pas enveloppés. Ils sont constitués d'un ARN simple brin et d'une capsidie à symétrie icosaédrique (Figure3) [5].

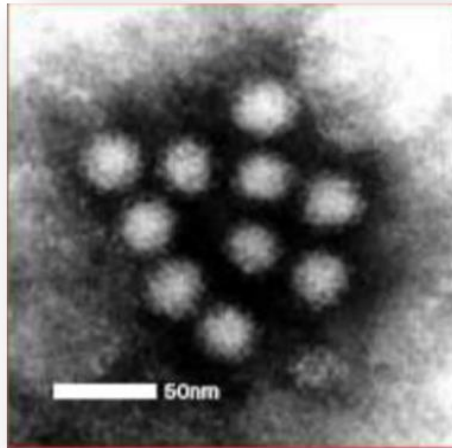


Figure 3: Virus *Norwalk* (*Norovirus*) observé en ME [5].

3.1. Organisation génomique :

L'ARN génomique des *Norovirus* est un ARN monocaténaire compact de polarité positive. Sa taille varie de 7,3 à 7,5 kb à travers le genre (figure4) [5].

Ce génome est divisé en 3 cadres de lecture ouverts : ORF. L'extrémité 5' de l'ARN génomique est liée par covalence à une protéine codée par un virus appelée VPg (Viral Protein linked to genome), tandis que l'extrémité 3' est polyadénylée. La région non traduite UTR (UnTranslated Region) à chaque extrémité du génome est généralement courte. L'UTR dans la région 3' des *Norovirus* humains est d'environ 48 nt [6].

Ces UTR contiennent des structures secondaires d'ARN conservées qui s'étendent dans les régions codantes et peuvent être retrouvées dans le génome. Ces structures sont importantes pour la réplication virale, la traduction et la pathogenèse [7].

L'ORF1 près de la partie 5' code pour une polyprotéine précurseur qui, par protéolyse, donne les protéines non structurales (NS) impliquées dans la

réplication du virus. ORF2 et ORF3 près de la région 3' sont transcrits en ARNm sous-génomique et codent pour les protéines structurales majeures et mineures, respectivement. L'ARN sous-génomique est identique aux derniers 2,4 kb du génome viral. Il est lié de manière covalente au VPg à l'extrémité 5' et la queue poly(A) est à l'extrémité 3'[8].



Figure 4: Organisation du génome des *Calicivirus* humains. Positions sur le virus *Norwalk* (Genbank accession n° M87661) [5].

3.2. Protéines virales :

3.2.1. Protéines non structurales :

Pour tous les *Norovirus*, l'ORF1 code une polyprotéine d'environ 200 KDa, clivée par la protéase (NS6) codée par le virus, pour libérer 6 protéines NS matures (NS1 NS7) [9].

Leurs caractéristiques sont rapportées dans le Tableau I.

Tableau I: Fonctions et propriétés des protéines NS des *Norovirus* [10].

Dénomination		Équivalent	PM	Fonction(s) – Propriété(s)
Ancienne	Nouvelle	<i>poliovirus</i>	KDa	
N-term	NS1/2	2AB	37	Inconnue - interaction avec l'appareil de Golgi et les protéines VAMP membranaires, présente dans le complexe de réplication virale en interagissant avec NS3, NS4, NS6-7.
NTPase	NS3	2C	40	Inconnue - fonction NTPase, présente dans le complexe de réplication virale.
P20-p24	NS4	3A	20.2	Inconnue – inhibition du remodelage du cytosquelette d'actine, interaction antagoniste avec le réseau réticulo-endoplasmique et golgien.
VPg	NS5	3B-VPg	15.8	Coiffe de l'ARN génomique - Agent recruteur des facteurs traductionnels eIF3/eIF4E de la cellule hôte, Intervient dans la réplication
Pro	NS6	3C^{pro}	19.3	Protéinase - maturation des protéines virales, clivage des protéines cellulaires, intervient dans les phénomènes de <i>shut off</i>
Pol	NS7	3D^{pol}	57	Polymérase – réplication, nucléotidylation de VPg

3.2.2. Protéines structurales :

➤ Protéine de capsid VP1 :

La structure de la capsid du virus *Norwalk* a été déterminée par des études de cryo-microscopie électronique et des études de cristallographie par rayons X. Ces études ont montré que la capsid est constituée par l'association de 180 protéines VP1 s'organisant en 90 dimères, formant chacun une arche à la surface de la capsid suivant une symétrie icosaédrique. L'assemblage des protéines VP1 ne nécessite ni la présence de l'ARN génomique, ni celle de la protéine mineure de capsid VP2 pour la formation du virion [11].

L'architecture de la protéine de capsid est basée sur une symétrie icosaédrique de T=3. Sa surface montre 32 dépressions en forme de calice avec des protrusions en forme d'arches [12] (Figure 5).

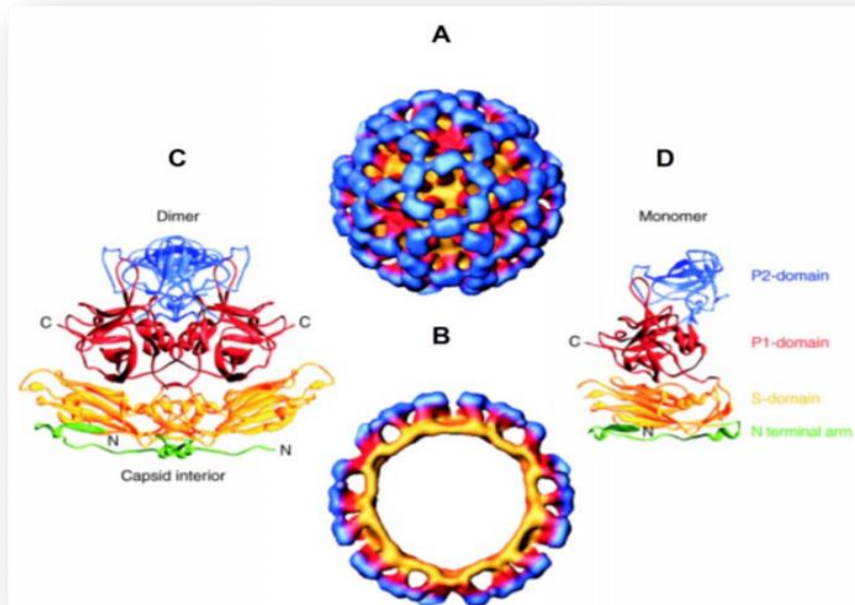


Figure 5: Structure de la capside de particules « virus-like » par cryo-microscopie électronique à 22Å et par cristallographie aux rayons X [13].

Pour le schéma ci-dessus : (A) Représentation de la surface ; (B) Section transversale ; (C) Dimère de la protéine de capside. Quarante-vingt-dix dimères forment la capside ; (D) Monomère de la protéine de capside, organisé en domaines et sous-domaines. La partie N-terminale (vert) fait face à l'intérieur de la capside, un domaine S forme la structure interne continue de la capside (jaune) et le domaine P forme la partie externe (arches et cupules) de la capside. Il est divisé en deux sous-domaines P1 (rouge) et P2 (bleu). Ce dernier intervient dans les interactions virus-hôte [13].

La taille de la protéine VP1 varie de 530 à 555 AA avec un poids moléculaire calculé de 58 à 60 kDa. Cette protéine ne subit pas de modification post-traductionnelle. La protéine VP1 est divisée en plusieurs domaines: deux

domaines conservés, flanqués d'un domaine variable central qui porte les déterminants antigéniques qui définissent la spécificité de la souche.

- Le domaine N : Constitue la partie N-terminale et se situe sur la face interne de la capsid.
- Le domaine S (Shell) : Essentiel à la formation de la capsid et correspond à la région la plus conservée de VP1.
- Le domaine P (Protruding) : Protubérant, constituant la partie externe de la capsid qui correspond au domaine variable de VP1. Ce dernier est divisé en deux sous- domaines ; P1 et P2. Les domaines P interagissent dans les contacts entre les dimères qui augmentent la stabilité de la capsid et forment les saillies observées par ME sur les virions :
 - Le sous-domaine P1 : La variabilité de séquence est faible.
 - Le sous-domaine P2 : Intégré entre les deux séquences du sous-domaine P1. Cette région est exposée à la surface de la capsid et présente une très grande variabilité de séquences. Cette variabilité génétique est associée à la variabilité antigénique et comporte le site de fixation aux récepteurs cellulaires [14].

➤ **Protéine VP2 :**

La taille de la protéine VP2 varie de 208 à 268 AA avec un poids moléculaire calculé de 22 à 29 kDa. Sa séquence est très variable entre les souches et peut être en un ou deux exemplaires par virion. Il a été trouvé dans les *Norovirus* et autres *Calicivirus*. La protéine VP2 n'est pas requise pour l'assemblage des particules virales, mais est essentielle pour la production du virus infectieux évalué chez le *Calicivirus* félin. Le rôle de VP2 dans le cycle de

réplication n'est pas encore connu. VP2 est une protéine basique avec un point isoélectrique calculé > 10, cette propriété chimique suggère que VP2 se lierait à l'ARN. Une extension de cette idée est que VP2 pourrait être impliqué dans le conditionnement de l'ARN génomique [15].

4. Multiplication in vitro :

Actuellement, il n'existe aucun système de culture cellulaire efficace pour multiplier les *Norovirus* humains, mais la littérature rapporte de nombreuses tentatives. Dans une approche expérimentale, Duizer et coll., ont testé des cellules épithéliales gastro-intestinales (GI) humaines ainsi que d'autres tissus humains et animaux afin de définir un système de culture cellulaire de routine, sans succès. De plus, l'induction de la différenciation des cellules avec des substances telles que l'insuline, le diméthylsulfoxyde ou l'acide butyrique, l'addition de nombreuses enzymes digestives bioactives, l'utilisation de différentes techniques de préparation de l'inoculum et techniques d'inoculation, ou l'utilisation de différents génotypes pour l'infection, ont toutes échouées [16].

Des études ont montré que la transfection de cellules d'hépatome humain Huh-7 avec de l'ARN de *Norovirus* conduit à la réplication virale, à l'expression d'antigènes viraux et à la production de particules virales, indiquant que l'ARN viral est infectieux. Cependant, la réplication de l'ARN transfecté dans les cellules Huh-7 conduit à un cycle unique. Les virus nouvellement synthétisés n'ont pas pu infecter d'autres cellules, ce qui suggère que les facteurs manquants requis pour la culture in vitro pourraient être associés à l'entrée du virus (co-récepteur, facteur de décapsidation) [17].

In vivo, les cellules des tissus et des organes qui se développent en trois dimensions (3D) sont dans un état de différenciation différent de celui des cellules en culture monocouche. L'une des explications possibles de l'incapacité

des *Norovirus* humains à se développer dans des cultures cellulaires pourrait être l'absence d'un facteur ou d'une caractéristique spécifique lors de la différenciation, comme une véritable polarisation apicale et basolatérale des cellules. Cette hypothèse a été testée dans une étude publiée utilisant des modèles de culture 3D de cellules épithéliales de l'intestin grêle humain (RC-407) infectées par une souche de *Norovirus* extraite des selles. En utilisant ce modèle, Straub et coll., ont montré pour la première fois, dans un système de culture in vitro, une infection par les *Norovirus* GI et GII. Les cellules infectées ont présenté un effet cytopathique avec une vacuolisation et un raccourcissement des microvillosités. En outre, la présence de particules dont la taille correspond à celle des *Norovirus* a été identifiée dans les cultures infectées. La PCR associée à l'hybridation in situ ont révélé la présence de l'ARN viral sur 5 passages cellulaires, mais ils n'ont pas réussi à différencier l'ARN viral nouvellement synthétisé de celui inoculé. Le facteur essentiel permettant l'infection de cellules cultivées dans le modèle 3D reste à identifier. Si le modèle 3D semble prometteur, des validations supplémentaires sont nécessaires et aucun autre laboratoire n'a pu reproduire ce résultat. En outre, la méthode est coûteuse, techniquement exigeante et nécessite un équipement spécialisé [18].

Très récemment, Jones et coll., ont mis au point un modèle in vitro d'infection pour les *Norovirus* humains en démontrant que ces derniers et les *Norovirus* murins infectent les cellules B in vitro et probablement in vivo. Après inoculation de la ligné de cellules B humaines (BJAB) avec un échantillon de selle contenant la souche GII.4-Sydney, une augmentation significative x10 et x25 du nombre de copies du génome virale a été observée après 3 et 5 jours, respectivement. L'infection primaire des cellules BJAB a abouti à la production

de nouvelles particules virales infectieuses. Cette infection a été considérablement renforcée par la présence de molécules d'HBGAs libres ou par des bactéries exprimant les HBGAs. Il est donc probable que les tentatives précédentes de cultiver les *Norovirus* humains ont échoué à cause de la nature des cellules testées et l'absence de molécules de stimulation. En outre, la réplication de *Norovirus* murin in vivo a été réduite lorsque le microbiote intestinal a été appauvri par l'administration d'antibiotiques par voie orale, démontrant un rôle biologiquement important des bactéries entériques au cours de l'infection à *Norovirus*. Toutefois ces résultats sont controversés [19].

5. Propriétés physico-chimiques et résistance à l'environnement :

L'absence d'enveloppe chez les *Norovirus* leur confère une très grande résistance physicochimique, notamment aux concentrations de chlore utilisées pour traiter l'eau potable. Il reste infectieux après 30 minutes (min) en présence de chlore à la concentration de 3,75 à 6,25 parties par million (ppm) (chlore libre), concentration trouvée dans l'eau de distribution. Ils sont sensibles à des concentrations supérieures à 16ppm. Ils sont également inactivés par des traitements à l'eau de javel présentant des concentrations de chlore > à 1000 ppm (Figure 6).

Des études réalisées chez des volontaires aux Etats-Unis ont montré que le *Norovirus* était résistant aux pH acides (3 H à pH 2,7 à température ambiante) ou basique pH (30 min à pH12 à 37°C) [20].

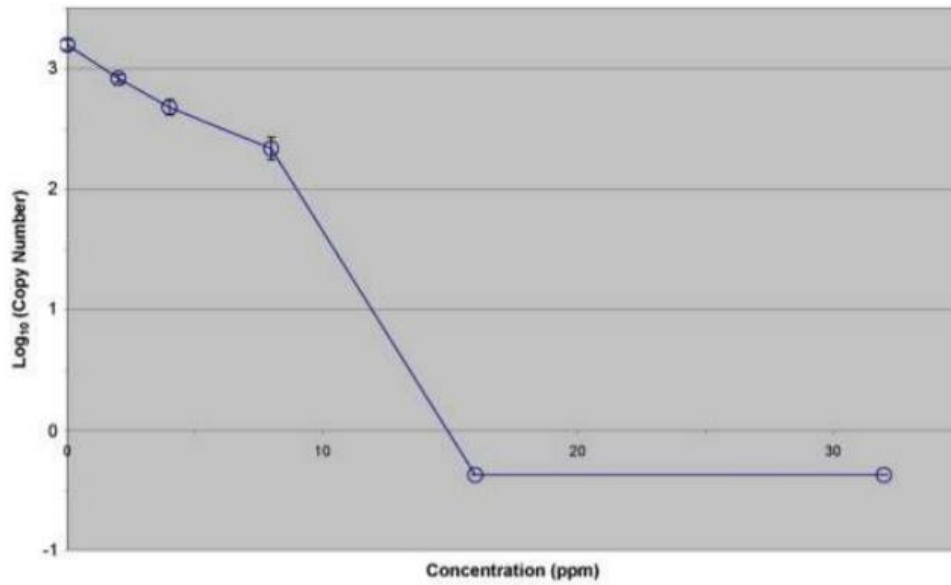


Figure 6: Inactivation des *Norovirus* humains par un traitement au chlore [21].

Ils sont résistants à la chaleur (72 °C pendant 4 min, 100° C pendant 2 min) (Figure 7).

Ils sont stables à la congélation. En effet, ils peuvent rester infectieux dans les aliments congelés (< ou = à -20°C) jusqu'à 6 mois [21].

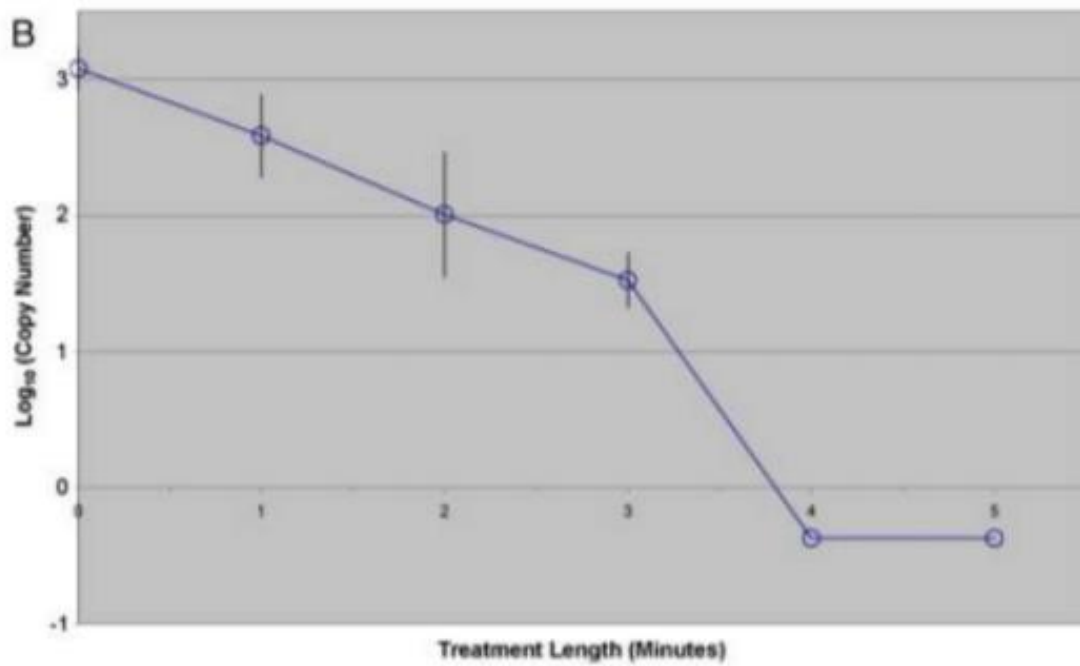
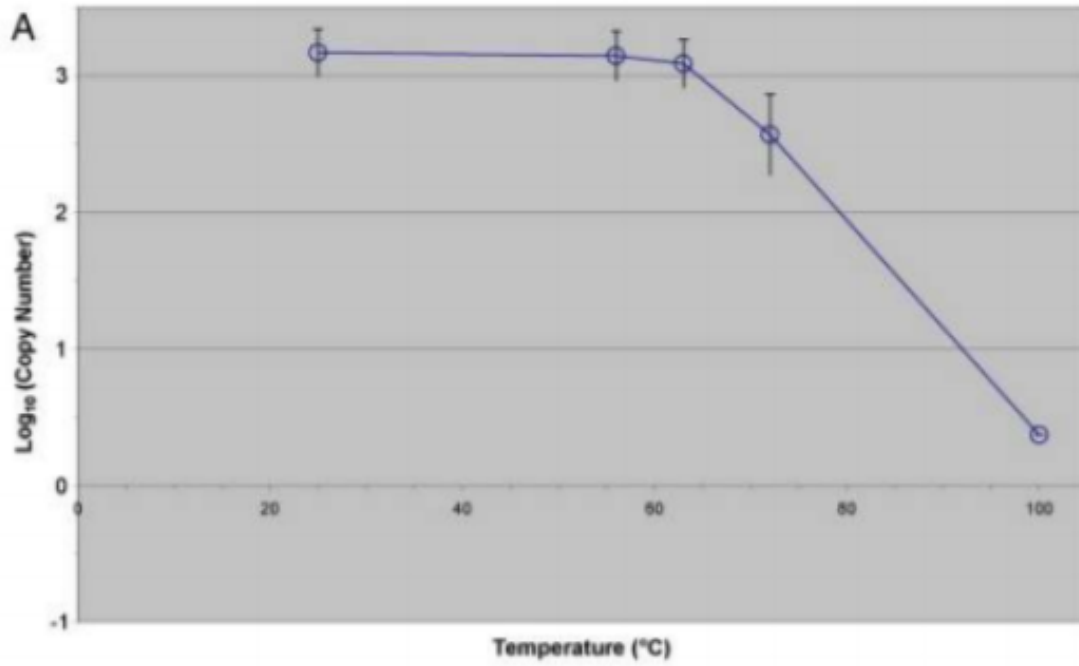


Figure 7: Inactivation des *Norovirus* avec A : montrant la température utilisée et B : montrant la durée du traitement [21].

Concernant le traitement par les ultraviolets, il est nécessaire d'administrer une dose de plus de 1 mJ/cm² afin d'obtenir une inactivation complète des *Norovirus* humains (figure 8) [21].

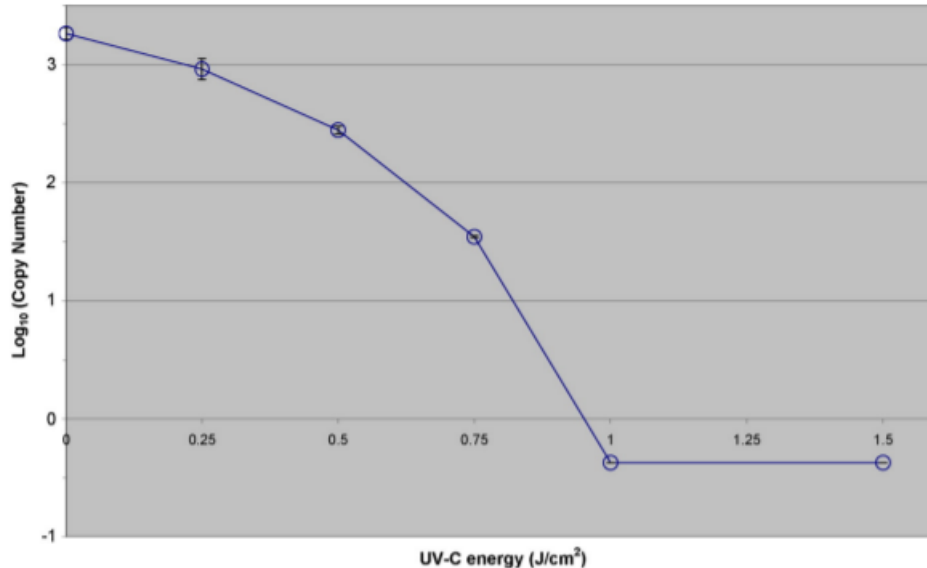


Figure 8: Inactivation des *Norovirus* humains par un traitement aux rayons ultraviolets [21].

Les équipements habituels de buanderie (laveuse et sècheuse) ou de cuisine (lave-vaisselle) sont efficaces pour inactiver les *Norovirus* [22].

6. Immunité induite par le *Norovirus* :

La plupart des données sur l'immunité protectrice contre les *Norovirus* humains proviennent d'études sur des volontaires et d'études de cohorte avec des épidémies. L'immunité aux *Norovirus* est entravée par les réactions hétérogènes de la population humaine et le caractère transitoire de l'immunité chez certaines personnes. Les données disponibles sur la protection après infections sont souvent contradictoires [23].

6.1. Réponse immunitaire humorale :

Les premières études sur des volontaires menées en 1977 ont montré une immunité à court terme aux *Norovirus*. Une étude vaccinale récente a montré que la vaccination par voie intranasale avec les VLP GI.1 (Virus Like Particle GI.1) protège contre la maladie trois semaines après la vaccination. L'existence d'une immunité à long terme est plus controversée. Plusieurs études ont montré que des réactions protectrices contre le GI.1 se sont produites chez certaines personnes, mais pas toutes, six mois après l'exposition au virus [24].

L'étude des réponses des immunoglobulines de type A (IgA) contre le *Norovirus* indiquent qu'une réponse précoce en IgA salivaire (1-5 jours), plutôt qu'une réponse tardive, est en corrélation avec une protection contre l'infection chez les individus sensibles, ce qui suggère que l'exposition précédente à une souche a suscité une réaction mémoire protectrice contre cette souche. Le remplacement rapide des souches d'épidémie GII.4 par de nouveaux isolats tous les 3-7 ans est compatible avec une immunité protectrice à long terme dans une partie de la population [25].

Les anticorps anti-GI et GII sont élevés dans les sérums lors de l'infection aiguë, bien que les schémas de blocage croisé soient spécifiques du génogroupe. Les sérums prélevés chez des patients infectés par une souche du GI, ont une réaction croisée à l'intérieur du génogroupe et le titre en anticorps est parfois plus élevé pour une souche hétérologue après l'infection. Cependant, ces anticorps ne protègent pas contre les souches du GII. Les sérums prélevés chez des patients infectés par une souche du GII, ont des réponses homologues spécifiques de souches beaucoup plus élevés, ces réponses de blocage ne sont pas étendues au GI. Ces études sont compliquées par les antécédents d'exposition dans les populations humaines, couplées à une mauvaise compréhension des relations sérologiques entre les souches [26].

Par ailleurs, des études sur des volontaires réalisées aux États-Unis pour évaluer le pouvoir pathogène et immunogène des *Norovirus* ont révélé que, parmi les individus dépourvus d'anticorps avant l'ingestion de virus, certains étaient sensibles à l'infection et développaient une réponse d'anticorps, alors que d'autres restaient asymptomatiques tout en présentant une séroconversion et en excréant du virus pendant plusieurs semaines, suggérant des contaminations inapparentes. Une troisième catégorie de sujets restait insensible à l'infection expérimentale et ne développait pas d'anticorps. L'existence de ces différents groupes d'individus suggérait que des facteurs non immunologiques et notamment d'ordre génétique pouvaient jouer un rôle dans la protection et/ou la résistance aux infections par les *Norovirus* humains. Cela a été confirmé dans le courant des années 2000 quand l'implication des antigènes tissulaires de groupe sanguin a été démontrée [27].

6.2. Réponse immunitaire cellulaire :

Le rôle joué par les cellules T dans le contrôle de l'infection à *Norovirus* est complexe et n'est pas bien caractérisé. L'infection ou la vaccination par des *Norovirus* humains provoque une réponse principalement de type CD4+ Th1, ce qui conduit à une sécrétion accrue d'interféron gamma (IFN λ) et d'interleukine 2 (IL-2). Une étude utilisant des cellules mononuclées du sang périphérique (peripheral blood mononuclear cell : PBMC) humains a démontré que les réponses des cellules T montrent plus de réactivité croisée entre les souches GII ayant une parenté antigénique élevée, tandis qu'une autre étude a révélé que chez certains individus, les réponses des lymphocytes T envers les souches GI successives ont été plus robustes que l'immunisation par la souche *Norovirus*. Des études supplémentaires utilisant un large éventail de génotypes sont nécessaires pour caractériser les réponses des lymphocytes T et de leurs relations dans le contrôle de l'infection humaine [26].

Epidémiologie

II. Epidémiologie :

1. Réservoir :

L'Homme est le seul réservoir connu des *Norovirus* pouvant toucher les êtres humains, il n'y a pas preuve de transmission animale même s'il existe quelques souches qui présentent des similitudes génétiques, notamment chez le porc.

Plus de deux tiers des maladies infectieuses émergentes qui affectent les humains proviennent des animaux, principalement des chauves-souris, des rongeurs, des oiseaux et d'autres animaux sauvages, c'est pour cela que des preuves de la transmission inter-espèces des *Norovirus* ont été activement recherchées, trouvant que la transmission des *Norovirus* animaux à l'homme est rare et se base uniquement sur des tests sérologiques pauvres.

Il faut noter que même si ces transmissions se produisent, il s'agira probablement d'événements rares qui pourraient être difficiles à détecter s'il s'agit d'infections asymptomatiques ou sporadiques. En outre, la surveillance n'est pas assez développée pour détecter ces virus dans des échantillons de selles humaines [28].

2. Transmission :

Les *Norovirus* ont de multiples modes de transmission. La voie oro-fécale est généralement la plus importante. La transmission peut être directe de personne à personne par contact avec un patient infecté. Elle peut survenir par voie aérienne (aérosols) notamment lors des vomissements avec la formation de gouttelettes projetées dans l'air. Ces gouttelettes peuvent pénétrer dans la bouche et être ingérées ou contaminer les surfaces. Elles pourraient se disperser

au-delà d'un mètre et demeurer suspendues dans l'air d'une façon prolongée sans être nécessairement un aérosol au sens strict. Ce mode pourrait expliquer la propagation rapide et étendue de la maladie dans les milieux fermés, comme les hôpitaux, les hôtels, les bateaux de croisière et les crèches.

La transmission peut être indirecte par voie alimentaire ou hydrique comme l'ingestion d'aliments contaminés lors de la préparation par une personne excréant le virus, d'eau de boisson ou de distribution ou d'aliments (coquillages, fruits ou légumes consommés crus...) contaminés par des rejets (eau d'égouts, eau d'irrigation...).

Cette contamination est souvent suivie par une diffusion de personne à personne [1].

Les *Norovirus* sont caractérisés par leur stabilité dans l'environnement et leur relative résistance à l'inactivation [29].

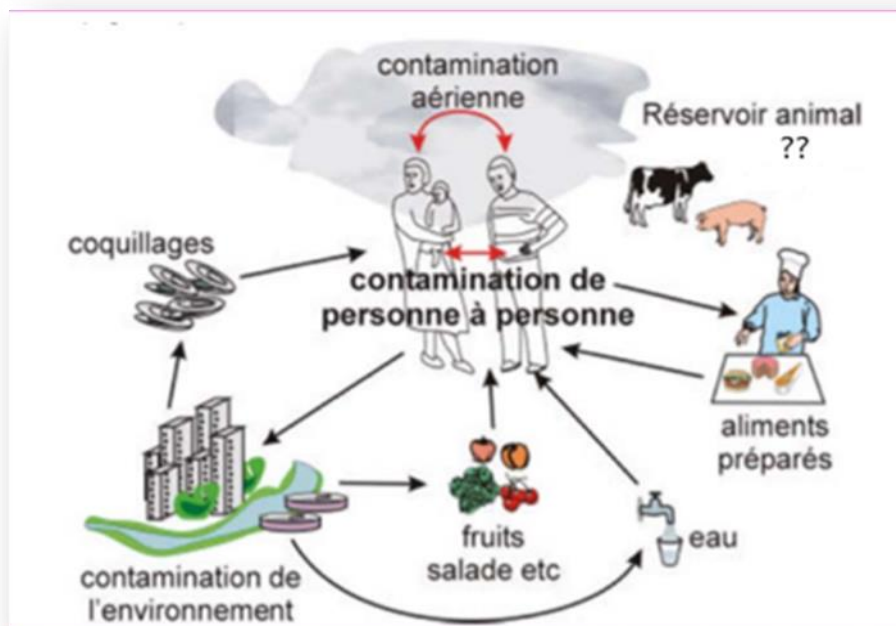


Figure 9: Mode de transmission du *Norovirus* [29].

Les Centres de contrôle des maladies des Etats-Unis ont recueilli des données provenant de 232 foyers de *Norovirus* entre juillet 1997 et juin 2000. Les résultats de cette collecte sont résumés dans la figure 10 ci-dessous : source du virus (A) et le type de milieu touché par l'épidémie (B) [30].

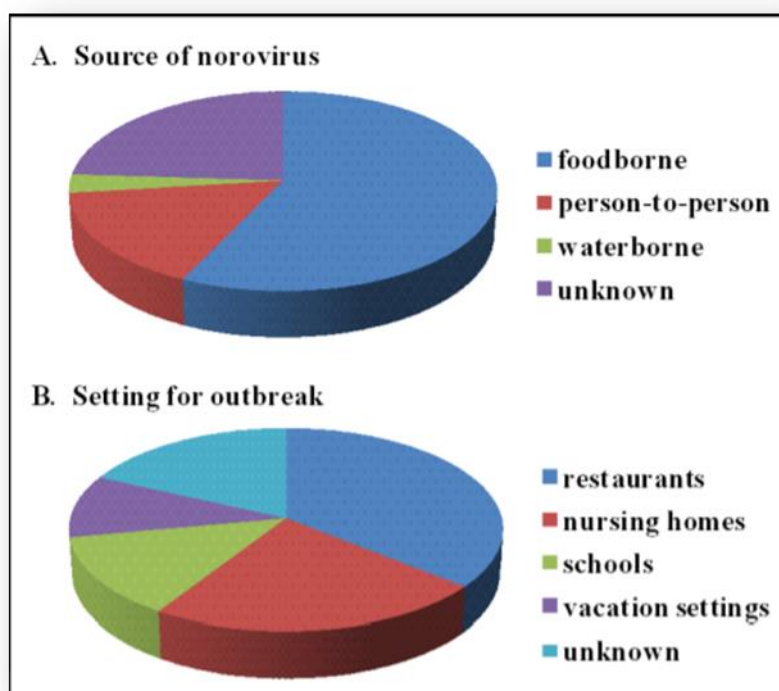


Figure 10: Statistiques en rapport avec la transmission du *Norovirus* (sources et milieux d'épidémies) [30].

3. Facteurs favorisant la transmission du *Norovirus* :

Plusieurs caractéristiques des *Norovirus* humains facilitent leur propagation et compliquent le contrôle des épidémies (tableau II):

- Dose infectieuse faible (<10 particules virales).

- Grande quantité de particules virales disséminées dans l'environnement (environ 10^9 particules virales par gramme de selles ou de matières vomies).
- Durée d'excrétion virale prolongée (2 semaines) même après la disparition des symptômes, augmentant le risque de contamination secondaire.
- Existence d'une excrétion pré-symptomatique chez 30% des personnes exposées et des formes asymptomatiques.
- Stabilité dans les aliments et l'environnement.
- Grande diversité génétique et absence d'immunité à long terme, des infections répétées peuvent se produire tout au long de la vie avec une nouvelle exposition [1].
- Les portes d'entrée des *Norovirus* en établissements de soins et en établissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes (EHPAD) sont multiples : un résident malade non isolé, un membre du personnel (soignant ou non) malade, un membre du personnel des cuisines malade qui peut contaminer les aliments, un visiteur malade.
- La présence de patients ou de résidents à mobilité réduite, atteints d'incontinence et/ou de troubles du comportement et partageant un espace restreint [22].

Tableau II: Caractéristiques des *Norovirus* qui facilitent la propagation lors des épidémies [1].

Caractère	Particularité	Conséquences
Dose infectieuse faible	<10 particules virales	Permet la diffusion de gouttelettes ou de personne à personne, La propagation secondaire, ou par des manipulateurs de denrées alimentaires
Durée d'excrétion virale prolongée	≤2 semaines	Risque accru de propagation secondaire ou de problèmes liés au contrôle des manipulateurs de denrées alimentaires
Stabilité dans l'environnement	Survit jusqu'à 10 ppm de chlore, A la congélation et au chauffage à 60 C	Difficile à éliminer de l'eau contaminée ; virus maintenue dans la glace et les huîtres cuites à la vapeur.
Grande diversité génétique	Multiples types génétiques et antigéniques	Nécessite des diagnostics composés; les infections répétées dues à plusieurs types d'antigènes ; peut limiter la sensibilité de diagnostic et entraînent donc une sous-estimation de la prévalence de la maladie.
Absence d'immunité durable	La réinfection peut provoquer la maladie	L'infection durant l'enfance ne protège pas contre les maladies au cours l'âge adulte ; il est difficile de mettre au point un vaccin.

Un autre facteur favorisant la transmission des *Norovirus* lié au terrain immunitaire est important à noter.

Chez les personnes immunocompétentes, les GE à *Norovirus* sont de courtes durées (de 24 à 48h) et présentent un pic saisonnier en hiver (décembre-janvier). L'infection est généralement modérée, mais on observe des formes cliniques plus sévères aux âges extrêmes de la vie.

Tandis que des formes prolongées de l'infection à *Norovirus* ont été rapportées chez les patients immunodéprimés (déficit immunitaire congénital, immunosuppresseurs, chimiothérapie, infection à VIH). Ces personnes peuvent être exposées au virus via plusieurs sources : les membres de la famille, le personnel soignant, l'alimentation, l'environnement. Ainsi, 18% des patients greffés par des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et traités pendant 1 an par des immunosuppresseurs sont infectés cliniquement par le *Norovirus*. Il en est de même pour 17% de patients transplantés rénaux. Dans l'un et l'autre des cas, les patients présentent des diarrhées intermittentes. Chez ces patients, la dose infectieuse est de moins de 5 particules virales. L'infection à *Norovirus* devient chronique et peut persister des semaines et même des années [31].

4. Incidence de la maladie et populations à risque :

Les études d'impact de la maladie sont parcellaires. Quelques études ont montré que son incidence pour les pays développés se situerait dans une fourchette comprise entre 380 et 1 040 cas pour 10 000 personnes. Environ 10 % des cas communautaires seraient vus en médecine générale, et seuls 1,2 à 2,4 cas pour 10 000 personnes nécessiteraient une hospitalisation. Enfin, avec une incidence de 0,19 à 0,40 mort pour 10 000 personnes, les décès restent rares dans les pays développés, comparativement aux 200 000 décès annuels enregistrés dans les pays en développement, qui concernent essentiellement les jeunes enfants.

Chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence est 6,5 fois plus élevée que chez les enfants de plus de 5 ans, et le nombre de consultations et d'hospitalisations est également plus élevé. Dans les pays ayant adopté ces dernières années la vaccination contre le *Rotavirus*, le *Norovirus* est devenu la cause principale des GEA de l'enfant vues en médecine générale. Les personnes âgées de plus de 65 ans sont, quant à elles, plus sévèrement touchées au décours de l'infection. En effet, près de 90 % des décès ont lieu dans ce groupe, avec une incidence d'environ 6 cas pour 10 000 personnes, soit 20 fois plus que chez les personnes entre 18 et 64 ans. Les sujets en EHPAD sont notamment plus à risque d'être infectés au cours d'une épidémie [32].

5. Répartition géographique et saisonnalité du *Norovirus* :

Les *Norovirus* sont présents dans le monde entier. C'est une cause bien décrite de GE épidémique dans des populations adultes et pédiatriques. Ces épidémies sont observées toute l'année, mais une prévalence plus élevée est notée en hiver avec toutefois une intensité variable d'une année sur l'autre [33].

Une étude a été réalisée entre 2011 et 2012 au Maroc (Figure 11) au niveau de 4 sites sentinelles (Rabat-Tanger-Oujda-Benimellal) concernant 522 enfants de moins de 5 ans atteints de GEA (335 en 2011 et 187 en 2012) [34].

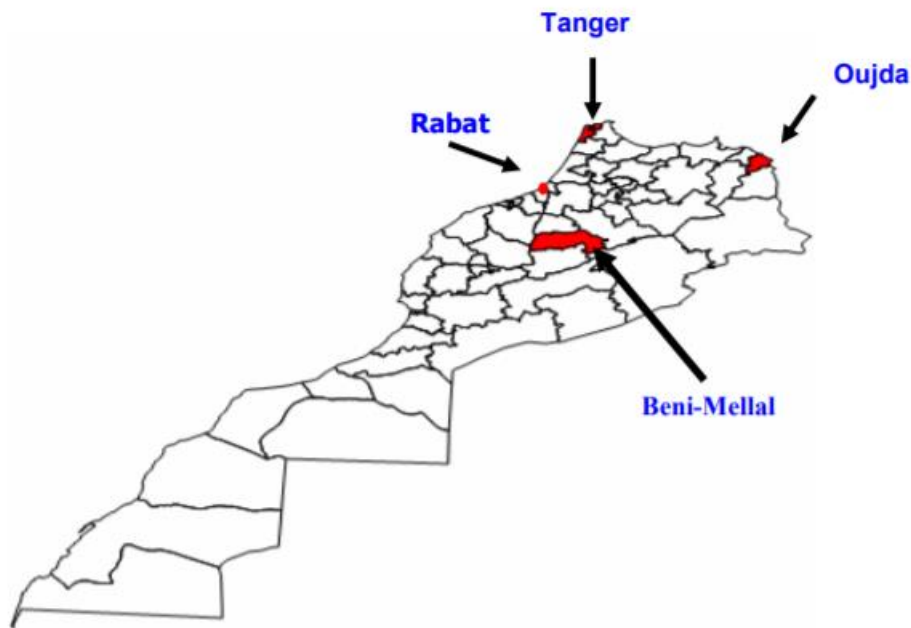


Figure 11: Répartition géographique de quatre villes concernant la surveillance des Gastro-entérites aiguës au Maroc [34].

Cette étude a montré :

- Les GEA sont survenues tout au long de l'année dans les 4 sites sentinelles, avec un taux stable et plus élevé en hiver, on observe également un pic au cours du mois de Juin (Figure 12).
- En 2011, sur les 266 hospitalisations pour GEA, 40 (15%) sont dues aux *Norovirus*, et sur les 69 consultations, 14 (20.3%) sont d'étiologie norovirale. En 2012, sur les 142 hospitalisations pour GEA, 30 (21.1%) sont dues aux *Norovirus*, et sur les 45 consultations, 8 (17.8%) sont d'étiologie norovirale (Figure 13) [34].

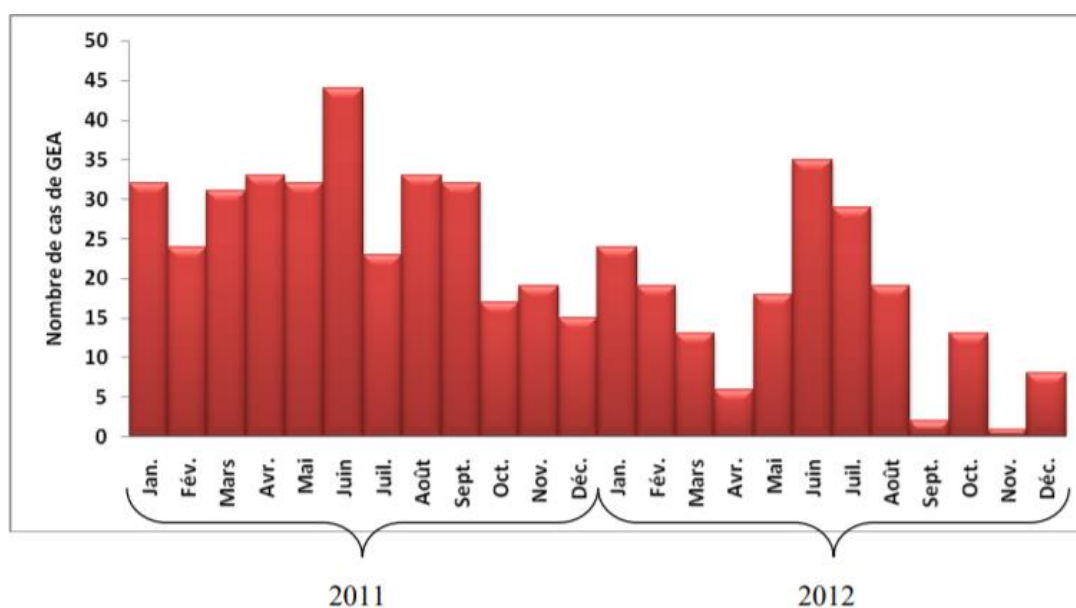


Figure 12: Distribution saisonnière des cas de Gastro-entérites aiguës durant les années 2011 et 2012 au niveau des 4 villes de surveillance au Maroc [34].

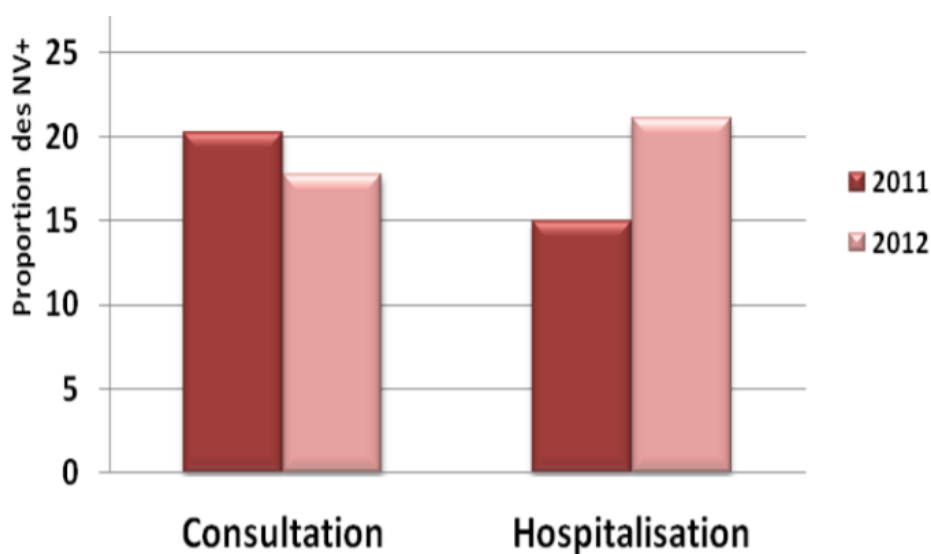


Figure 13: Répartition des Gastro-entérites aiguës à Norovirus durant les années 2011 et 2012 au niveau des centres de santé publiques ainsi qu’au niveau des hôpitaux de surveillance [34].

D'autres études ont été réalisées en France par le Centre National de Références (CNR) des Virus des GE (Dijon), trouvant un total de 242 épidémies en 2014: 187 avec au moins 1 virus (77,3%) ; un *Norovirus* était associé à un autre virus dans 166 épidémies (88,8% des épidémies positives) ou seul (156 / 83,4%) ; un autre virus dans 21 épidémies (11,2%). Aucun virus n'a été détecté dans 55 épidémies soit 22,7%. (Figure 14) [35].

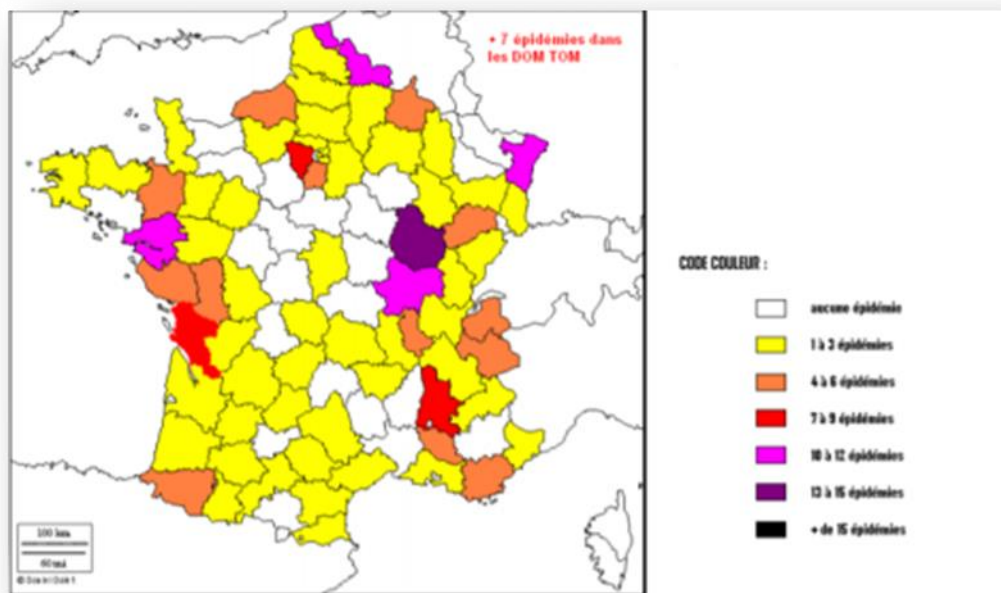


Figure 14: Répartition géographique des épidémies de GE reçues au CNR des virus entériques en France durant l'année 2014 [35].

Entre 2008 et 2014, une forte saisonnalité hivernale a été observée au niveau des établissements de soin (Hôpitaux/EHPAD), tandis qu'un taux stable est remarqué au niveau des collectivités enfants-adultes et dans les restaurants. (Figure 15) [35].

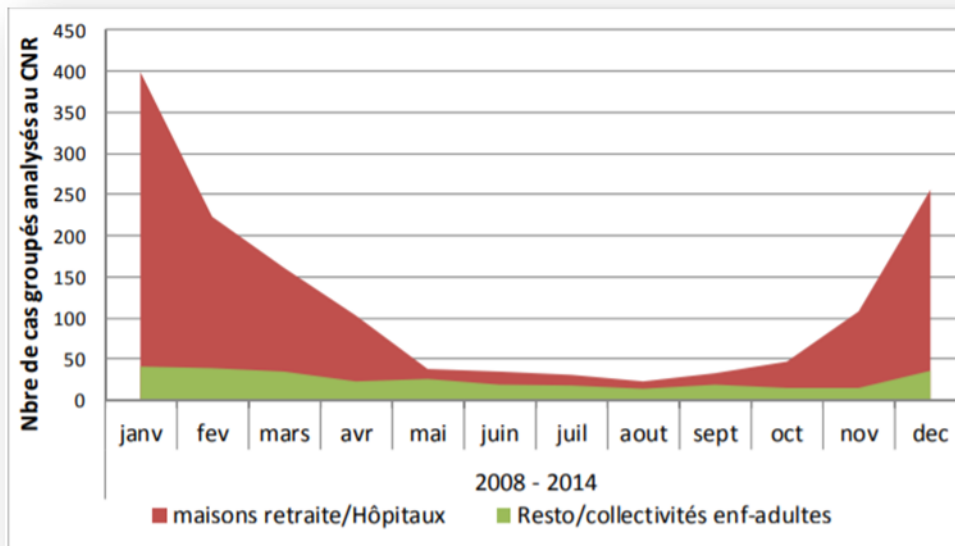


Figure 15: Courbe montrant la répartition saisonnière des cas de GE reçues au CNR des virus entériques en France entre 2008 et 2014 [35].

Physiopathologie de la GEA à *Norovirus*

III. Physiopathologie de la GEA à *Norovirus* :

La physiopathologie des GEA à *Norovirus* est encore mal connue. Ce virus touche principalement le grêle proximal, dont on observe le raccourcissement de ses villosités, entraînant une diarrhée aqueuse qui peut être très abondante. Un mécanisme ischémique a été proposé, mais également une stimulation du système nerveux entéral induisant une sécrétion d'eau [36].

En raison de l'absence d'un système de culture cellulaire et de l'absence historique de modèles animaux de *Norovirus*, l'étendue de nos connaissances sur la pathogénie de l'infection par les *Norovirus* vient principalement à partir d'études physiques, histologiques et biochimiques de volontaires humains infectés. Ces dernières années, les travaux sur les modèles porcins, bovins et murins ont également commencé à contribuer à notre compréhension de la pathogénèse des *Norovirus* [30].

1. Altérations histologiques dans l'intestin :

L'analyse histologique d'échantillons de biopsies intestinales proximales prélevés sur des volontaires humains qui tombent malades après l'administration d'un *Norovirus* GI (*Norwalk* ; GI.1) ou GII (*Hawaii*; GII.1), démontre une muqueuse intestinale intacte avec des modifications histologiques spécifiques, notamment l'élargissement et l'émoussement des villosités, le raccourcissement des microvillosités, l'élargissement et la pâleur des mitochondries, l'augmentation du cytoplasme la vacuolisation, et l'œdème intercellulaire. Pendant que des anomalies sont apparentes dans l'épithélium intestinal des cellules de volontaires infectés par des *Norovirus*, l'analyse au microscope électronique révèle que ces cellules restent intactes. Une hyperplasie des cellules

des cryptes a également été signalée. En plus des modifications des entérocytes, l'infection par les *Norovirus* entraîne une légère infiltration inflammatoire dans la lamina propria qui a été observée chez les humains infectés par le *Norwalk* et *Hawaii* virus.

Une étude récente fait également état d'un nombre accru de cellules T cytotoxiques intraépithéliales dans le duodénum de patients infectés par des *Norovirus* 0 à 6 jours après l'apparition des symptômes [30].

Ces lymphocytes T CD8+ serait impliqués dans les altérations morphologiques des villosités et une vacuolisation importante du cytoplasme des entérocytes [10].

Plusieurs études récentes suggèrent que les *Norovirus* provoquent l'apoptose des entérocytes chez l'homme, les porcs, et les souris. Il n'est pas clair si l'infection virale des entérocytes induit directement l'apoptose ou si un composant viral sécrété par d'autres cellules agit sur les entérocytes pour induire leur mort cellulaire programmée [30].

2. Manifestations physiques et biochimiques :

Dans une étude réalisée sur des volontaires humains, on a observé que l'infection par les *Norovirus* entraîne un retard marqué dans la vidange gastrique et serait liée à la forte incidence des épisodes de vomissements pendant la période de la maladie. Une telle issue physiopathologique de l'infection pourrait être causée par une altération des fonctions motrices gastriques ou l'inflammation de la jonction pylorique entre l'estomac et l'intestin.

D'autre part on note la présence d'une malabsorption transitoire du D-xylose, des graisses et du lactose. Cette malabsorption est en corrélation avec un

raccourcissement des microvillosités et une diminution de l'activité des enzymes spécifiques de la bordure en brosse sur les entérocytes, y compris la phosphatase alcaline, sucrase, tréhalase, et éventuellement lactase. On ne sait pas encore si ces changements sont dus à des dommages directs des entérocytes provoqués par le virus, à des altérations de l'enzyme de la bordure en brosse ou à des effets immunopathologiques [30].

Cette atrophie villositaire a cependant pour conséquence l'apparition d'une malabsorption transitoire des éléments suscités qui est à l'origine de la diarrhée [10].

3. Infection systémique :

Il est bien connu que les *Norovirus* se propagent jusqu'aux ganglions lymphatiques mésentériques en rapport avec l'intestin et les tissus périphériques.

Le mécanisme de diffusion des *Norovirus* est inconnu, mais on connaît que les *Norovirus* murins infectent les cellules dendritiques, un type de cellule connu pour migrer activement des tissus vers les ganglions lymphatiques. Ainsi, il est possible que les *Norovirus* utilisent l'infection par les cellules dendritiques pour faciliter leur propagation extra-intestinale.

L'infection à *Norovirus* peut également induire des modifications histologiques spécifiques de la rate, y compris l'activation des cellules dans la pulpe blanche et l'hypertrophie des cellules dans la pulpe rouge.

Mais la pertinence physiologique de ces changements spléniques n'est pas claire.

Plusieurs autres études récentes ont été réalisées étudiant les associations entre l'infection par les *Norovirus* et les pathologies extra-intestinales, dont l'encéphalopathie, la coagulation intravasculaire disséminée, et les convulsions infantiles bénignes [30].

4. Rôle du microbiote intestinal dans l'infection à *Norovirus* :

Quelques études récentes ont démontré que les virus pouvaient interagir avec le microbiote intestinal de l'hôte, qui constitue l'ensemble des micro-organismes présents dans l'intestin (bactéries, levures, virus). Or, bon nombre de bactéries Gram négatif peuvent exprimer des motifs glycaniques similaires à ceux des HBGA au niveau de leurs lipopolysaccharides ou, plus souvent, dans leurs substances polymériques extracellulaires. La présence de ces antigènes a permis de montrer que des bactéries commensales de l'intestin pouvaient jouer un rôle dans l'infection virale, notamment par le *Poliovirus* et par certains *Réovirus*, ou dans l'échappement immunitaire de *Rétrovirus* chez la souris. Les *Norovirus* semblent également bénéficier de la présence de ces bactéries. Une première étude a montré qu'une souche d'*Enterobacter cloacae* (SENG-6) exprime à sa surface des motifs glycaniques similaires à ceux de l'antigène H et que les *Norovirus* sont capables de s'y attacher. Les auteurs ont alors conclu que cette interaction pouvait potentiellement jouer un rôle dans la transmission et l'infection des *Norovirus* chez l'hôte et dans l'environnement. Par la suite, M.K. Jones et al. ont montré que les *Norovirus* humains avaient besoin de *E. cloacae*, que l'on retrouve notamment dans l'intestin de patients hospitalisés sous antibiothérapie, pour pouvoir se répliquer dans des lymphocytes B humains en culture. Les auteurs se sont, en effet, aperçus qu'un échantillon de fèces non filtrées permettait l'initiation de la réplication de *Norovirus*, par un traitement antibiotique adapté, démontrant le rôle du microbiote dans l'infection par les *Norovirus*. Parallèlement, une équipe a également suggéré que le microbiote intestinal chez la souris interférerait avec l'immunité innée antivirale en diminuant le signal interféron ($IFN\lambda$) par un mécanisme restant encore à découvrir [32].

Etude Clinique

IV. Etude Clinique :

La pathologie provoquée par les *Norovirus* peut survenir chez les enfants et les adultes.

La période d'incubation est courte et dure de 24 à 48 H après exposition.

Les symptômes cliniques incluent vomissements, diarrhée (jamais de diarrhée sanglante n'a été décrite), fièvre, crampes abdominales, nausée, myalgie et maux de tête [37].

Chez les enfants, les vomissements et la fièvre prédominent [38].

Les vomissements sont fréquents (jusqu'à 94% des cas). Il est à noter que les vomissements sont moins fréquents chez les enfants de moins de 1 an comparé aux enfants de plus de 1 an. Par rapport aux infections à *Rotavirus*, les vomissements répétés (4 ou plus par jour) sont plus fréquents et les GEA à *Norovirus* sont moins sévères (d'où moins d'hospitalisations). Les complications sont rares chez les enfants en bonne santé, bien que certaines complications extradigestives aient été décrites récemment notamment des convulsions [31].

Chez l'adolescent et l'adulte, la diarrhée prédomine devant les vomissements et les nausées, la fièvre étant moins marquée [38].

Les infections à *Norovirus* sont considérées comme auto-limitantes, avec une durée de 24 à 48 H chez les immunocompétents. Elle peut durer plus longtemps (4 à 6 jours) chez les enfants de moins de 11 ans et dans les épidémies nosocomiales.

Les personnes présentant ces symptômes ne consultent généralement pas le médecin, sauf s'ils sont plus sévères, ou pour les enfants, les personnes âgées, immunodéprimées ou les patients ayant une pathologie sous-jacente et pour lesquels des traitements de soutien sont nécessaires.

Les virus sont excrétés dans les matières fécales, déjà pendant la période d'incubation, et se retrouvent également dans le vomi. L'excrétion des *Norovirus* dans les matières fécales peut durer jusqu'à trois semaines après la disparition des symptômes, et a été détectée encore plus longtemps (plus de 40 jours) chez de jeunes enfants (< 6 mois). Les individus immunodéprimés peuvent avoir une diarrhée persistante et excréter le virus pendant des années [37].

Diagnostic des GE à *Norovirus*

V. Diagnostic des GE à *Norovirus* :

1. Diagnostic positif :

1.1. Diagnostic biologique non spécifique :

La prescription d'examens complémentaires n'est pas systématique, car le diagnostic des GE repose surtout sur la clinique, ainsi que sur la recherche virologique pour le diagnostic de certitude.

La déshydratation résultant des vomissements et des diarrhées observés, est la principale complication des GE, dans ce cas un bilan sanguin devient obligatoire afin de mesurer le degré de répercussions de cette déshydratation.

Une étude rétrospective a été réalisée entre Janvier 2006 et Décembre 2009, portant sur l'analyse de 42 dossiers de malades hospitalisés au service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès pour GEA confirmée à *Rotavirus*.

En considérant que les variations biologiques lors des GE sont les mêmes quelques soit le virus responsable (*Norovirus*, *Rotavirus*, *Adénovirus*...), cette étude a montré:

- A l'ionogramme : 19% des malades avaient des perturbations électrolytiques à l'ionogramme sanguin à type d'hypo/hypernatrémie et d'hypo/hyperkaliémie, avec une insuffisance rénale fonctionnelle chez 47% des cas, l'urée variait entre 0,6et 1,6g/ Litre (L).

- A la numération formule sanguine : une hyperleucocytose est notée chez 60% des cas et une thrombocytose est notée chez 27,7% des cas.

- La protéine C-réactive qui est un marqueur de l'inflammation : La CRP était négative chez 21,4% des malades et positive dans 79,6% des cas allant de 2 à 22 milligramme (mg)/L [39].

On conclue alors que ces anomalies biologiques qui ne sont d'ailleurs pas systématiques ne sont ni sensible ni spécifique.

1.2. Diagnostic virologique direct :

1.2.1. Prélèvement et transport :

Les échantillons de choix pour la détection des *Norovirus* sont les selles. D'autres échantillons peuvent également être utilisés pour le diagnostic, mais avec une sensibilité moindre par rapport aux selles : des vomissures, des écouvillons rectaux ou des échantillons de bains de bouche après des vomissements [40].

Pour les échantillons de selles, le prélèvement nécessite quelques grammes seulement. Il est réalisé dans un flacon stérile avec une fermeture hermétique, correctement étiqueté (portant le prénom/nom du patient, la date et l'heure du retrait, accompagné d'une feuille de prescription contenant les renseignements cliniques). L'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire dans un délai inférieur à 2 H et à température ambiante. Si l'analyse est reportée, le flacon doit être conservé à + 4 ° C pendant 72 H pour prévenir la dessiccation, la prolifération des bactéries commensales et les écarts de pH; ou à -30 ° C pour un stockage plus long [41].

1.2.2. Visualisation par ME:

Ce fut le premier outil utilisé pour identifier le *Norovirus*. Cette technique est peu sensible, elle nécessite des concentrations supérieures à 10⁶ particules/millilitres (mL) de selles et exige un personnel hautement qualifié, ainsi que des installations coûteuses. Cependant, elle pourrait permettre un diagnostic très précoce de l'infection et l'identification éventuelle d'autres virus pathogènes [40].

Cette méthode n'est plus utilisée en diagnostic de routine, elle a été remplacée petit à petit par les méthodes de diagnostic de biologie moléculaire qui sont plus simple d'utilisation.

1.2.3. Détection des antigènes viraux : Tests d'immunodiagnostic

1.2.3.1. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA):

Deux tests sont commercialisés pour la détection simultanée des *Norovirus* de génogroupes I et II : RIDASCREEN® et IDEIA®.

-RIDASCREEN® (troisième génération) : ce kit utilise la méthode ELISA sandwich. Des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre les antigènes de plusieurs génotypes sont adsorbés à la surface des puits d'une microplaque. Une suspension de l'échantillon des selles à analyser est mise à incuber dans les puits de la microplaque ainsi que des anticorps monoclonaux de détection (anti-*Norovirus*) marqués à la biotine. Après un lavage, qui permet d'éliminer l'excédent des anticorps de détection libres, un complexe streptavidine-peroxydase (se liant à la biotine) est à son tour ajouté. Le complexe anticorps monoclonal-antigène-anticorps de détection conjugué avec le complexe biotinestreptavidine-peroxydase est alors mis en évidence lors de l'ajout du

substrat. La réaction enzymatique induit un changement de couleur de la solution (présence d'une coloration bleue devenant jaune lors de l'ajout du réactif d'arrêt). L'extinction est ainsi proportionnelle à la concentration en *Norovirus* présents dans l'échantillon.

Le test RIDASCREEN® troisième génération a démontré une meilleure sensibilité (par rapport aux tests de première et deuxième générations) et une haute spécificité, ce qui fait de ce test, une alternative rapide et facile à la (RT-PCR), notamment pour les centres qui n'ont pas accès à des méthodes de biologie moléculaire [42].

-IDEIA® : ce test repose également sur la méthode ELISA sandwich. Le principe est identique au test précédent, mais il utilise des anticorps de détection monoclonaux et polyclonaux. Il permet de détecter les souches des génogroupes I et II, mais il ne les distingue pas entre eux.

Selon une étude publiée en 2010, ce test montre une excellente spécificité (91.6%), mais une faible sensibilité (57.6%), ainsi qu'une mauvaise valeur prédictive négative (59%). Cette étude montre donc que le test IDEIA peut être utilisé pour une détection rapide sur des échantillons de selles collectés lors d'épidémies et préférentiellement dans les 48h après les premiers symptômes, les résultats négatifs devant être confirmés par RT-PCR [43].

1.2.3.2. Tests de diagnostic rapide (TDR) :

Les TDR pour les GE virales sont représentés par les tests d'agglutination au latex et surtout par les tests immunochromatographiques.

➤ **Test d'agglutination au latex :**

Le test d'agglutination au latex consiste à mettre en contact l'échantillon avec des microbilles de latex recouvertes d'anticorps spécifiques. La liaison de l'antigène viral cible à l'anticorps entraîne une agglutination visible à l'œil nu. Parmi les techniques de détection des virus de GE, l'agglutination au latex est le test le moins sensible, il nécessite donc que les selles soient riches en virus. Par ailleurs, il est utilisé uniquement pour la détection des *Adénovirus* et des *Rotavirus*. En effet, la mise en place de ce type de test pour les *Norovirus* est difficile à cause de la grande variabilité des souches [44].

➤ **Tests immuno-chromatographique :**

L'immunochromatographie sur membrane (Figure 16) consiste à déposer l'échantillon à analyser à l'extrémité d'une membrane de cellulose fixée sur un support, sur laquelle sont déposés des anticorps marqués, le plus souvent à l'or colloïdal. Si l'échantillon contient les antigènes recherchés, il y a formation du complexe antigène-anticorps marqué présent sur la membrane. Celui-ci migre alors par capillarité le long de la membrane, jusqu'à ce qu'il soit arrêté par des anticorps de capture et une bande colorée apparaît au niveau de la zone test "T" si le test est positif.

L'apparition d'une bande colorée dans la zone de contrôle "C" , due à la capture des anticorps marqués à l'or non complexés par des anticorps spécifiques, témoigne du bon fonctionnement du test. Ce test a l'avantage d'être simple et rapide, la réponse étant obtenue en 15 à 20 min [45].

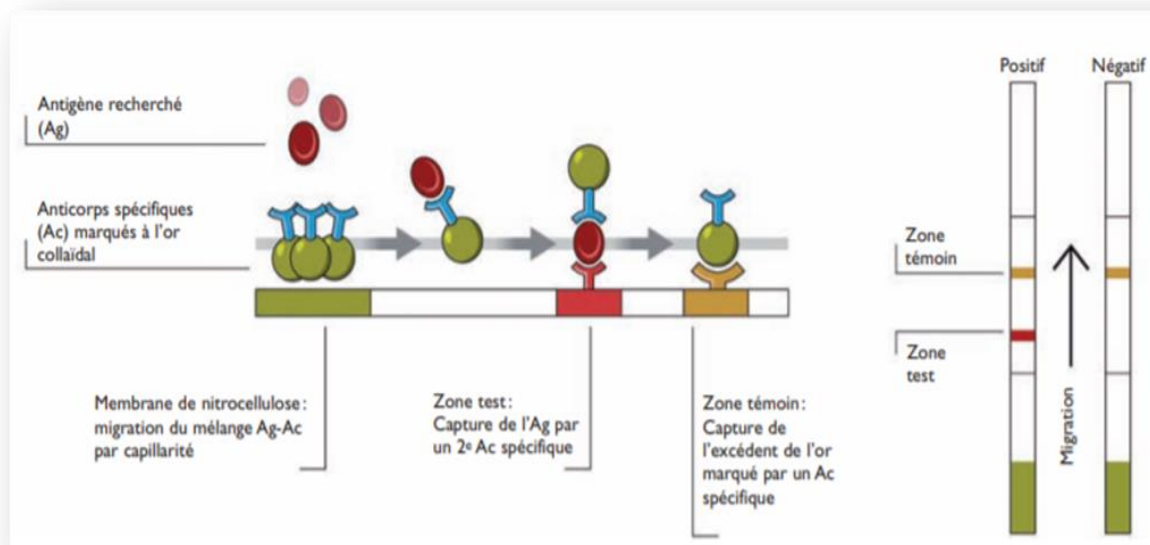


Figure 16: Membrane de nitrocellulose utilisée pour le fonctionnement du test immunochromatographique [46].

A ce jour, 5 tests immunochromatographiques sont commercialisés sur le marché français pour la détection des *Norovirus* de génogroupes I et II: RIDAQuick® *Norovirus* 1ère génération, ImmunoCardSTAT® *Norovirus*, Norotop®, SD Biotec *Norovirus* et actimNoro. Ils ont été évalués au CNR du CHU de Dijon. Les valeurs de sensibilité et spécificité respectives comparées à celles de PCR sont regroupées dans les tableaux III et IV.

L'excellente spécificité de ces tests suggère que tous les résultats positifs sont fiables, d'autant plus qu'aucune réaction croisée n'a été démontrée. Cependant, la sensibilité est génotype-dépendant, les résultats varient considérablement en fonction de la souche responsable de l'infection. Sachant que les meilleures valeurs de sensibilité sont retrouvées pour la souche GII.4 qui est prédominante dans les épidémies, ces tests peuvent être utilisés pour un

diagnostic rapide d'une épidémie à *Norovirus*. En effet, dans ce cas, plusieurs échantillons sont testés et seules quelques réponses positives sont nécessaires pour confirmer l'étiologie. Les résultats négatifs doivent être confirmés par RT-PCR [47].

Tableau III: 5 kits d'immunochromatographie : Sensibilité pour le diagnostic [47].

	<u>RIDAQuick®</u>	<u>Immuno Card STAT Norovirus®</u>	<u>Norotop®</u>	<u>SD Bioline Norovirus</u>	<u>ActimNoro</u>
Globale	52% (113/218)	35% (62/175)	51% (76/148)	41% (78/189)	56% (45/80)
Génogroupe I	17% (10/58)	22% (13/49)	52% (32/61)	23% (19/81)	43% (13/30)
Génogroupe II	64% (103/160)	39% (49/126)	50% (44/87)	54% (59/108)	64% (32/50)
Génotype II.4	78% (60/77)	59% (32/54)	61% (17/28)	64% (22/33)	73% (11/15)

Tableau IV: 5 kits d'immunochromatographie : Spécificité pour le diagnostic [47].

	<u>RIDAQUICK®</u>	<u>Immuno Card STAT Norovirus®</u>	<u>Norotop®</u>	<u>SD Bioline Norovirus</u>	<u>ActimNoro</u>
Négatifs Tout Virus	100% (0/62)	100% (0/26)	100% (0/25)	100% (0/22)	90% (2/20)
Positifs Autres Virus	100% (0/21)	100% (0/21)	100% (0/21)	100% (0/21)	100% (0/10)
Globale	100% (0/83)	100% (0/47)	100% (0/46)	100% (0/43)	93% (2/30)

1.2.4. Tests moléculaires:

Les tests moléculaires augmentent considérablement la sensibilité analytique par l'amplification de l'ARN viral après extraction de l'acide

nucléique de l'échantillon mais ils se heurtent à la diversité moléculaire des virus. C'est pourquoi des amorces d'oligonucléotides complémentaires de la région la plus conservée du génome des *Norovirus*, c'est-à-dire celle entourant la jonction entre ORF1 et ORF2, sont utilisées [40].

➤ **RT-PCR :**

"L'amplification par polymérisation en chaîne (PCR) est une méthode d'amplification génique in vitro, qui permet de dupliquer en grand nombre (de l'ordre du milliard) une séquence d'acides nucléiques connue au sein d'une faible quantité d'acide nucléique servant de matrice."

Plusieurs étapes sont nécessaires à la RT-PCR : l'acide nucléique est d'abord purifié à partir de l'échantillon à analyser ; l'ARN viral est ensuite transcrit en complémentaire (ADNc) par la reverse transcriptase en utilisant des amorces oligo-nucléotidiques spécifiques des *Norovirus* ; enfin c'est l'étape d'amplification au cours de laquelle l'ADNc est amplifié par une polymérase en présence des amorces oligo-nucléotidiques spécifiques des *Norovirus* [40].

Cette dernière étape est basée sur une répétition de cycles, selon trois étapes (Figure 17) :

- dénaturation : séparation des deux brins de l'acide nucléique à amplifier grâce à une température supérieure à 95 °C.
- hybridation de l'amorce oligo-nucléotidique sur la séquence à amplifier à une température d'environ 60 °C.
- élongation de l'acide nucléique par des enzymes appelées « polymérases » à une température de 72 °C [48].

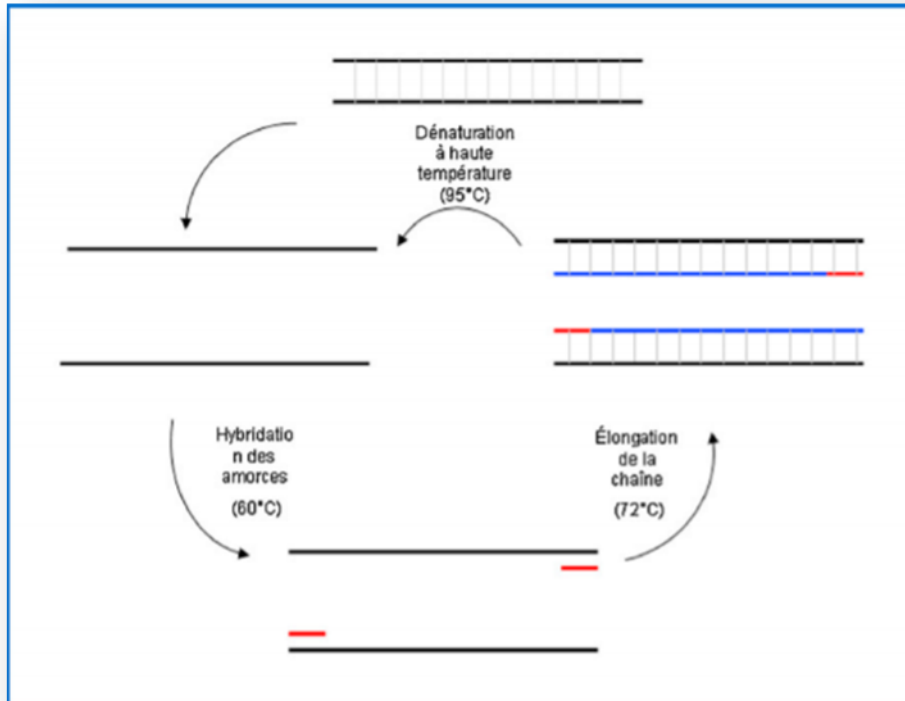


Figure 17: Schéma montrant les étapes d'une PCR [48].

Les produits issus de la PCR, appelés amplicons, peuvent être détectés par électrophorèse sur gel d'agarose. Les fragments d'acides nucléiques sont chargés négativement et ainsi, migrent sous l'action d'un champ électrique, selon leur masse moléculaire. Une coloration au bromure d'éthidium (révélée sous lampe ultra-violet) permet d'observer la position des bandes présentes sur le gel d'agarose (ce qui représente l'empreinte génétique) [48].

➤ **RT-PCR quantitative ou en temps réel :**

C'est une méthode dérivée de la RT-PCR permettant de quantifier à chaque cycle d'amplification, l'acide nucléique grâce à un marqueur fluorescent. L'émission de fluorescence est ainsi directement proportionnelle à la quantité d'amplicons formés.

Cette technique assure au test une grande spécificité, ainsi qu'une meilleure sensibilité. Ce test peut être réalisé soit :

- en 2 étapes, dans lesquelles la phase de reverse transcription et la phase de PCR sont exécutées séparément, ce qui permet d'utiliser soit des amorces aléatoires, soit des amorces spécifiques dans l'étape de reverse transcription. Dans le cas de l'utilisation d'amorces aléatoires, ce test peut être utilisé pour des amplifications d'autres fragments d'acides nucléiques "cibles", non seulement d'agents pathogènes autres que le *Norovirus*, mais aussi d'autres régions du génome des *Norovirus*. Il peut être utile pour le génotypage ou le suivi des épidémies.

- en 1 étape, au cours de laquelle les deux processus sont effectués en une seule réaction et qui utilise des amorces oligonucléotidiques spécifiques de la cible. Ce test est rapide, et diminue le risque de contamination croisée, par la réduction du nombre de manipulation [40].

➤ **PCR multiplex :**

Cette méthode permet l'incorporation d'amorces nucléotidiques de plusieurs agents pathogènes GI dans un même tube, elle peut ainsi incorporer différents génogroupes de *Norovirus* dans une même réaction et être réalisée en temps réel [40].

L'étude publiée en 2013 a montré une haute sensibilité et une haute spécificité lors de la détection simultanée de trois génogroupes (I, II et IV) de *Norovirus* (mais aussi d'autres agents viraux et non viraux responsables de GEA) par RTPCR multiplex. Elle a mis en évidence une bonne cohérence des résultats avec les essais monoplex correspondants pour la détection des génogroupes I, II et IV des *Norovirus* [49].

La technique de RT-PCR multiplex en temps réel est limitée par le nombre de molécules fluorescentes disponibles avec l'utilisation d'une source lumineuse monochromatique. En effet, le spectre de longueur d'onde (de cette source lumineuse monochromatique) réduit le nombre de molécules fluorescentes qui peuvent induire des réactions sans interférence et ainsi la possibilité de distinguer les différents génomes viraux, ceci étant dû aux différents signaux de fluorescence [50].

➤ **Spectrométrie de masse :**

La spectrométrie de masse quantitative, basée sur la méthode AQUA (figure 18) est un outil prometteur pour la surveillance des *Norovirus*. Elle est rapide, sensible et robuste face à des interférences de l'environnement (par exemple, lors de la présence d'autres agents pathogènes dans l'échantillon). Les peptides biomarqueurs de la capsid virale ont été détectés à 500 amol par électrospray et à 100 amol par MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization), représentant $1,67.10^6$ et $3,34.10^5$ virions, respectivement (ce qui représente bien la masse cible de virus excrétée/mL de selles diarrhéiques) [51].

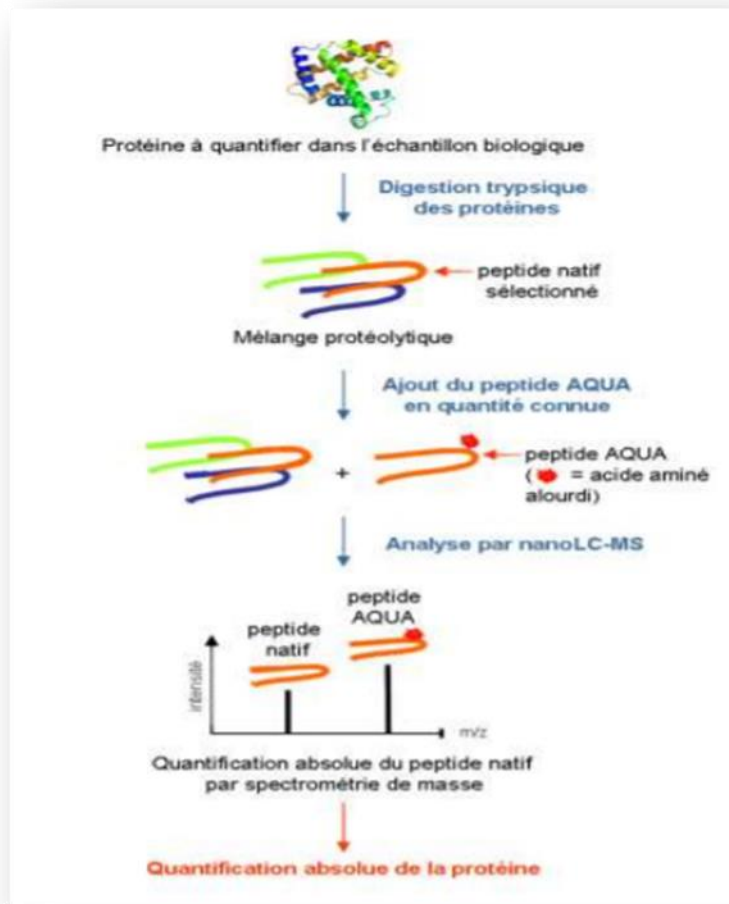


Figure 18: Schéma de la méthode AQUA (spectrométrie de masse quantitative) [51].

1.3. Diagnostic sérologique :

Un diagnostic sérologique consiste en l'analyse de l'échantillon d'un patient (généralement du sang) pour déterminer la présence ou l'absence d'un anticorps spécifique (analyse qualitative) ou mesurer la quantité de cet anticorps présent dans le sang (analyse quantitative) produits par l'organisme suite à la présence de certains agents pathogènes. Dans notre contexte, un diagnostic sérologique est difficile du fait de la grande variabilité des souches infectieuses et de l'absence d'une immunité croisée [44].

2. Diagnostic différentiel :

2.1. Si diarrhées et vomissement :

En cas de présence de diarrhées et de vomissements, les diagnostics différentiels se posent avec les GE infectieuses, d'origine virale, bactérienne ou parasitaire (Tableau V) [52].

Tableau V: Principaux agents infectieux responsables de diarrhées aiguës [52].

Bactéries	Virus	Parasites
- <i>Salmonella</i>	- <i>Rotavirus</i>	- <i>Giardia intestinalis</i>
- <i>Shigella</i>	- <i>Calicivirus</i> :	- <i>Entamoeba</i>
- <i>Campylobacter</i>	<i>Sapovirus</i>	<i>hitolytica</i>
- <i>Escherichia coli</i> :	- <i>Adénovirus</i>	- <i>Strongyloïdes</i>
<i>entero-</i>	- <i>Astrovirus</i>	<i>stercoralis</i>
<i>toxigénique/entero-</i>		- <i>Balantidium coli</i>
<i>pathogènes/entero-</i>		- <i>Schistosoma</i>
<i>hémorragiques/ent</i>		<i>interacalatum</i>
<i>ero-invasifs</i>		- <i>Cryptosporidium</i>
- <i>Clostridium</i>		
<i>difficile</i>		
- <i>Clostridium</i>		
<i>perfringens</i>		
- <i>Staphylococcus</i>		
<i>aureus</i>		
- <i>Bacillus cereus</i>		
- <i>Vibrio cholerae</i>		

2.2. Si diarrhées uniquement :

En cas de présence de diarrhée uniquement le diagnostic différentiel peut se poser avec :

- Erreur diététique (aliments riches en histamine : thon avarié ; des épinards ; des fromages fermentés ; des champignons...)

- Diarrhée accompagnant une infection extradiigestive (ORL et urinaire notamment)

- Diarrhée post-antibiothérapie par modification de la flore intestinale (Tous les antibiotiques peuvent être incriminés, même si les céphalosporines, l'ampicilline, l'amoxicilline, la clindamycine et les fluoroquinolones sont régulièrement mises en cause)

- Diarrhées médicamenteuses hors antibiotiques (Alphaméthylidopa, Antiacides, Antidépresseurs, Antiépileptiques, AINS, Antiparkinsoniens, Antiarythmiques, colchicine...)

- Diarrhée chronique débutante (maladie de crohn, rectocolite hémorragique, colite inflammatoire, colopathie fonctionnelle...)

- Allergie alimentaire : allergie aux protéines du lait de vache, maladie cœliaque (intolérance au gluten)

- Fausse diarrhée du constipé

- Cause chirurgicale : appendicite du nourrisson, invagination intestinale aiguë (débâcle d'aval)

- Insuffisance surrénale aiguë

- Diarrhée motrice d'origine hormonale : hyperthyroïdie, sécrétion de VIP lors d'un neuroblastome [53].

2.3. Si vomissements uniquement :

Parfois, les GE peuvent se manifester uniquement par des vomissements, et dans ce cas le diagnostic différentiel se pose avec plusieurs pathologies et ce en fonction du contexte clinique, le mode évolutif, les signes associés, la nature et

le moment de survenue par rapport aux repas et les données de l'anamnèse et de l'examen clinique. Ces principaux diagnostics différentiels sont :

- vomissements matinaux à jeun de liquide un peu glaireux: évocateurs d'une grossesse, d'un alcoolisme ou d'autres intoxications ou intolérances :
 - médicaments : Antibiotiques (érythromycine, aminosides...), Antimitotiques, Digitaliques, colchicine, opiacés... ;
 - Toxiques : nicotine (tabac), alcool...
- vomissements en jet matinaux sans nausée : évocateurs d'une hypertension intracrânienne
- vomissements post-prandiaux tardifs répétés d'aliments nauséabonds partiellement digérés, évocateurs d'une obstruction chronique gastro-duodénale organique ou fonctionnelle
- vomissements fécaloïdes évocateurs d'une obstruction basse ou d'une fistule gastrocolique
- vomissements per-prandiaux ou immédiatement après le repas : évocateurs d'une cause psychogène (diagnostic d'élimination)
- vomissements alimentaires plutôt en fin de journée en cas de syndrome obstructif (obstacle organique incomplet) précédés de l'apparition progressive de nausées, ballonnements, satiété et possibles crampes dans la journée [54].

Evolution- Complication

VI. Evolution-Complication:

Les *Norovirus* représentent la cause la plus fréquente de GE épidémiques.

L'évolution habituelle est la résolution spontanée chez les patients immunocompétents présentant un bon état général, mais elles peuvent toutefois s'accompagner de complications graves, voire fatales et devenir chroniques chez les patients immunodéprimés ou ayant des comorbidités particulières. (Tableau VI)

Leurs conséquences peuvent être sévères auprès de populations vulnérables ou vivants dans des milieux confinés, en particulier dans les institutions de santé (Hôpitaux, EHPAD) [55].

Tableau VI: Caractéristiques de l'infection à *Norovirus* comparant les sujets immunocompétents et les sujets immunodéprimés [31].

Statut immunitaire	Patients immunocompétents	Patients immunodéprimés
Fréquence	1 ^{ère} cause de GE virales dans le monde	Indéterminée, environ 20% des GE touchant les sujets immunodéprimés
Saison	Pic en hiver : décembre janvier	Tout au long de l'année
Clinique	Début brusque, dure 1 à 3 jours	Début brusque, dure longtemps
Durée de l'excrétion virale	20 à 40 jours	Plusieurs semaines à années
Infectiosité : nombre de particules nécessaire pour l'infection	10 à 1000 particules	Moins de 5 particules
Principales complications	Déshydratation	Déshydratation, dénutrition, dysfonctionnement de la barrière intestinale...
Pronostic	Bon, résolution habituellement spontanée en quelques jours	Variable, excellent à très mauvais, évolution vers une infection chronique

Il existe certaines situations où le risque de complications est plus important, et ce en présence de :

- Âges extrêmes : nourrisson / personne âgée >65 ans
- Comorbidités importantes telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou certaines pathologies responsables de déficit immunitaire
- Prothèse endovasculaire
- Traitement immunosuppresseur
- Utilisation récente d'antibiotiques
- Hospitalisation récente
- Relations homosexuelles
- Femme enceinte[56] .

Les Complications et conséquences des GE doivent être cherchées systématiquement à l'interrogatoire et à l'examen clinique, et confirmées si nécessaire par des explorations spécifiques.

Ces complications sont :

- Troubles hydro-électrolytiques : insuffisance rénale fonctionnelle, l'hyponatrémie responsable de troubles de conscience ou convulsions, l'hypokaliémie pouvant avoir des répercussions cardiaques allant jusqu'à l'arrêt cardiaque, hypochlorémie, alcalose métabolique par perte des bicarbonates, hypomagnésémie et hypocalcémie pouvant être responsable parfois de tétanie.

- Déshydratation en rapport avec la perte d'eau qui s'exprime cliniquement par des yeux creux, des plis de déshydratation, une sécheresse buccale...
- Déchirure longitudinale du cardia liée aux efforts de vomissements (syndrome de Mallory-Weiss) : symptomatologie typique dans la moitié des cas : survenue d'une hématomèse à la suite de vomissements répétés initialement non sanglants. L'endoscopie digestive haute est nécessaire pour confirmer le diagnostic et, si besoin, faire l'hémostase
- Rupture de l'œsophage (syndrome de Boerhaave) : exceptionnel, très grave, urgence chirurgicale ; violente douleur thoracique à la suite de vomissements avec dyspnée, emphysème sous-cutané, odynophagie. Le diagnostic est confirmé par la tomodensitométrie thoracique : pneumomédiastin, emphysème sous-cutané, épanchement pleural, fuite œsophagienne du produit de contraste hydrosoluble
- Inhalation bronchique avec pneumopathie (syndrome de Mendelsohn), surtout en cas de troubles de la conscience ou de troubles neurologiques ; peut mettre en jeu le pronostic vital
- Œsophagite
- Hémorragie sous-conjonctivale (sans gravité)
- Dénutrition
- Interruption des traitements pris par voie orale (médicaments non pris ou évacués avec les vomissements) [57].

- Des convulsions bénignes sont parfois rencontrées au cours de GE à *Norovirus* plus particulièrement chez l'enfant [58].

Il faut noter que la déshydratation et les troubles hydro-électrolytiques sont de loin les complications les plus fréquemment rencontrées au cours des GE virales à *Norovirus*, les autres complications sont très rares et ne se voient que dans certaines situations particulières.

Traitement des GE à *Norovirus*

VII. Traitement des GE à *Norovirus* :

Le principal objectif du traitement des diarrhées aiguës est d'en réduire la gravité ainsi que les complications telle que la déshydratation et la dénutrition. Le contrôle des symptômes diarrhéiques n'est qu'un objectif secondaire.

Le traitement repose de façon essentielle sur la réhydratation par des solutions de réhydratation orale (SRO) ou par la réhydratation intraveineuse (IV) et la réalimentation précoce. Le recours à des traitements médicamenteux ne doit pas être systématique [59].

En l'absence de traitements antiviraux contre les GE à *Norovirus*, de nombreuses recherches sont effectuées sur des molécules à activité antivirale du fait de l'incidence de ces infections et de l'importante morbidité qu'elles causent notamment chez les patients immunodéprimés et chez les patients aux âges extrêmes (nourrissons et sujets âgés) [60].

1. Réhydratation :

La mesure essentielle de toute diarrhée aigüe est la compensation des pertes en eau et sels minéraux afin de lutter contre la déshydratation.

D'abord, il faut évaluer l'état de déshydratation en reposant sur la clinique. (Tableau VII) [61].

Tableau VII: Evaluation de l'état de déshydratation [61].

	Pas de déshydratation	Déshydratation modérée (Au moins 2 des signes ci-dessous)	Déshydratation sévère (Au moins 2 des signes ci-dessous)
Observer :			
Etat général	Normal, éveillé	Agité, irritable	Léthargique/inconscient
Yeux	Normaux	Enfoncés	Enfoncés
Soif	Boit normalement, n'est pas assoiffé	Assoiffé, boit avec avidité	Boit à peine ou est incapable de boire
Perte du poids	<5%	5 à 10%	>10%
Tester :			
Plis cutanés	S'efface rapidement	S'efface lentement	S'efface très lentement
Traitement	A domicile (boissons abondants/ SRO)	A domicile (SRO) + surveillance rapprochée par les parents	En milieu hospitalier (réhydratation par voie sous cutanée, IV ou par une sonde nasogastrique)

• Faible déshydratation avec perte de poids estimée à < 5 % :

- SRO per os à volonté ou par voie entérale, en cas de nausées et/ou des vomissements, la réhydratation doit se faire par de faibles quantités à intervalles réguliers proches.
- Perfusion IV (en cas d'échec des SRO ou de vomissements répétés) ;

• Déshydratation modérée avec perte de poids estimée entre 5 et 10 % :

- Voie entérale ou perfusion IV pendant au moins 6 H,
- Relais avec SRO selon l'allure évolutive de la diarrhée et des autres signes ;

•Déshydratation grave avec perte de poids estimée à >10% :

- En cas d'hypovolémie : remplissage vasculaire NaCl 0,9 % : 20 mL/kilogramme (Kg) en 20 min (à renouveler éventuellement après réévaluation clinique),
- Relais avec une perfusion IV pendant plusieurs heures [61].

Les SRO utilisés contiennent du sodium (Na), du glucose, du potassium (K), du chlore (Cl) et un agent alcalinisant. Ils n'arrêtent pas la diarrhée mais permettent d'empêcher et/ou de corriger la déshydratation aiguë induite par la diarrhée et/ou par les vomissements, ainsi que les troubles ioniques secondaires. Leur teneur en sucres permet souvent d'arrêter les vomissements induits par la cétose de jeune.

Ce sont des sachets à reconstituer dans 200 mL d'eau qui doivent être consommés dans les 24 H suivant la reconstitution. La dose totale ingérée peut atteindre 200 voire 300 mL/kg le premier jour. Ils doivent ainsi être proposés à volonté, par petites quantités régulières (40 à 50 mL toutes les 15 min).

Une alcalinisation par du bicarbonate 14‰ peut être nécessaire, s'il y a présence d'une acidose métabolique avec hypokaliémie (rare) induite par la diarrhée aiguë.

Dès que la diarrhée régresse, l'utilisation des solutions doit être interrompue, afin d'éviter le risque secondaire d'inflation hydro-sodée (œdèmes, hypertension artérielle) et d'hypernatrémie [62].

Comme précisé au niveau de la partie « complications », la perte d'eau (par vomissements/diarrhées) peut causer des troubles hydro-électrolytiques.

Si ces troubles sont légers, ils peuvent être corrigés par la simple réhydratation suivant les indications ci-dessus. Mais lorsque ces troubles deviennent profonds, il est nécessaire de calculer le déficit en sodium et en potassium afin de rééquilibrer le tout et éviter les conséquences qui peuvent être fatales.

- Pour le déficit en sodium on utilise la formule suivante :

Déficit en Na= R x Poids x (140 - Natrémie) avec :

- R=0,6 chez l'homme <65ans et chez l'enfant (garçon ou fille) <18ans
- R=0,5 chez l'homme ≥65ans et chez la femme <65ans
- R=0,45 chez la femme ≥65ans [63].

- Pour le déficit en potassium : on donne du potassium par voie périphérique avec un maximum entre 40 et 60 milli-mole (mmol) / 24 H ou par voie centrale, avec un maximum entre 20 et 40 mmol / 24 H, mais on n'en donne jamais en bolus IV pour éviter une arythmie maligne. Si l'hypokaliémie persiste, on doit vérifier les besoins en magnésium et en phosphate. Une déplétion en magnésium peut induire une hypokaliémie réfractaire au traitement [64].

2. Réalimentation :

Après une réhydratation correcte, une réalimentation précoce est nécessaire, d'une part pour couvrir les pertes dues aux vomissements et diarrhées et d'autre part pour éviter la dénutrition qui peut se voir dans les formes chroniques des GE à *Norovirus* chez les sujets immunodéprimés. Il est démontré que la réalimentation précoce réduit l'accroissement anormal de la

perméabilité intestinale observée en cas de GEA. Cette réalimentation peut également favoriser la régénération entérocytaire et la récupération des disaccharides dans la membrane de la bordure en brosse [65].

L'alimentation doit rester variée. Préférer des féculents sans fibres et des sources d'énergie comme le pain blanc, le riz, les pâtes, ainsi que des œufs et les viandes blanches, sources de protéines. Eviter les aliments gras et les aliments riches en fibres. Les végétaux doivent être consommés cuits (carottes, courgettes, betteraves, coings, bananes et poires sont les légumes et fruits à privilégier). Il faut éviter les produits laitiers (le gruyère qui appartient aux fromages à pâtes dures, peuvent être consommés). Et enfin, il ne faut pas oublier l'hygiène des mains qui est primordiale [66].

3. Médicaments anti-diarrhéiques :

•Ralentisseurs du transit : Lopéramide : Imodium®

Le lopéramide agit comme un agoniste opiacé puissant dans l'intestin et réduit la motilité intestinale, provoquant un ralentissement du transport intestinal et une résorption accrue de l'eau et des électrolytes, ce qui est très utile dans le traitement symptomatique de la diarrhée [67].

Il est contre-indiqué chez les patients de moins de 2 ans.

La posologie de la suspension buvable (enfant de 2 à 8 ans) est de 0,03 mg/kg, 2 à 5 fois par jour tant que persistent les selles liquides, en respectant un minimum de 4 H entre chaque prise. La posologie initiale de la forme gélule est de deux gélules chez l'adulte et d'une gélule chez l'enfant (> 8 ans). A la suite de chaque selle non moulée, une gélule de plus sera administrée, sans dépasser un total de 8 gélules par 24 H chez l'adulte, et 6 gélules chez l'enfant.

Ses effets indésirables sont : réactions d'hypersensibilité, constipation, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, vomissements, sécheresse buccale, somnolence, vertiges, asthénie et rares cas de rétention urinaire [68].

• **Inhibiteurs de l'enképhalinase : Racecadotril : Tiorfan®**

Le Racecadotril est un inhibiteur de l'enzyme de métabolisation de l'endorphine l'endopeptidase neutre (endorphin-metabolizing enzyme neutral endopeptidase) qui est également connu sous le nom d'enképhalinase.

Le racecadotril et ses métabolites augmentent les niveaux d'enképhalines endogènes, qui inhibent puissamment la sécrétion dans l'intestin (appelés anti-sécrétoires intestinaux) avec peu d'effet sur la motilité [69].

C'est un complément efficace à la réhydratation (en moyenne, il réduit la durée de la diarrhée d'une journée). La dose à administrer est de 1,5mg/kg/prise ; une prise d'emblée, puis 3 fois par jour au début des repas à J1 et une prise trois fois par jour au début des repas, à partir de J2.

Ses effets indésirables sont : hypersensibilités, céphalées, éruption cutanée et érythème [70].

• **Adsorbants : La diosmectite : Smecta®**

La diosmectite est une argile minérale naturelle ayant une action de grande envergure sur le tractus GI ; elle absorbe les gazes, les bactéries, leurs toxines (endotoxine et exotoxine) et les *Rotavirus* ; elle augmente l'eau et l'absorption des électrolytes et restaure les propriétés de la barrière de l'épithélium intestinal après exposition au facteur de nécrose tumorale α (tumor necrosis factor α).

Elle permet de tapisser la muqueuse intestinale par une couche homogène jouant le rôle d'un pansement digestif. Son efficacité n'est pas prouvée dans la prévention de la déshydratation [71].

Sa posologie est de 2 à 3 sachets par jour chez l'enfant de plus de 2ans, et 3 à 4 sachets par jour chez l'adulte.

Ses effets indésirables sont : constipation, vomissements, hypersensibilité, éruption cutanée, urticaire... [72].

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vient de l'interdire pour les enfants de moins de 2 ans, ainsi que pour la femme enceinte et allaitante, en raison de la possible présence d'une infime quantité de plomb dans les argiles utilisées dans ce type de spécialités [73].

4. Médicaments antiémétiques :

Plusieurs molécules sont disponibles pouvant être utilisées dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements. Cependant la prise de ces médicaments doit être associées à des mesures hygiéno-diététiques ; il est conseillé de fractionner la prise alimentaire en plusieurs petits repas et collations, préférer des repas froids si les odeurs sont écœurantes, manger lentement, maintenir une position assise 30 min après les repas et, en cas de position couchée, privilégier le côté droit afin de favoriser la vidange gastrique [66].

•Métopimazine : Vogalène®

La métopimazine est un dérivé de la phénothiazine qui est un antagoniste du récepteur D2 antidopaminergique, caractérisé par son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. Ce médicament est utilisé pour le traitement symptomatique des nausées ou des vomissements, notamment en cas de GEA [74].

La posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 12ans est de 15 à 30 mg/jour ; chez l'enfant de moins de 12 : plus de 15Kg : 7,5 à 15 mg par jour, moins de 15Kg : 1mg/kg/jour.

Ses effets indésirables sont : hypersensibilité, somnolence, contracture musculaire, sécheresse buccale, hypotension, constipation... [75].

•**Métoclopramide** : Primpéran®

Le métoclopramide est un médicament prokinétique important appartenant à la famille des neuroleptiques antagonistes de la dopamine. Il est utilisé dans le traitement des troubles GI fonctionnels à types de nausées/vomissements, il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques [76].

Suite à une réévaluation du médicament, en février 2014, l'indication dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements est indiquée en 2ème intention chez l'adulte et l'enfant en cas d'échec des autres antiémétisants [77].

La dose recommandée est de 10 mg par prise, jusqu'à 3 fois par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Ses effets indésirables sont : hypersensibilité, mouvements anormaux intéressant la tête et le cou, fièvre, convulsions, éruptions cutanées, prurit, hypertension artérielle, hypersialorrhée... [78].

•**Dompéridone** : Motilium®

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine. Contrairement au chlorhydrate de métoclopramide, elle ne pénètre pas facilement dans le système nerveux central. La dompéridone agit à la fois comme un antiémétique et comme un agent prokinétique du tractus GI supérieur. Elle est rapidement absorbée après administration orale, et peu d'effets secondaires ont été signalés [79].

La dose habituelle est de 10mg à prendre trois fois par jour chez l'adulte et l'enfant à partir de 12ans et de 35Kg, et de 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour, (dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg) chez l'enfant de moins de 12ans et de moins de 35Kg. La durée maximale du traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

Ses effets indésirables sont : hypersensibilité, convulsions, prurit, troubles du rythme cardiaque... [80].

Depuis septembre 2014, de nouvelles recommandations sur l'utilisation de cette molécule visent à minimiser les risques cardiaques. En effet, une réévaluation confirme une légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone (notamment chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT). De ce fait, la dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible, pour une période la plus courte possible [81].

5. Médicaments Antispasmodiques :

Les diarrhées sont souvent associées à douleurs abdominales qui sont expliquées par des spasmes du tube digestif. Des molécules antispasmodiques (seules ou en association à du charbon ou à des pansements digestifs) peuvent être administrées :

•Phloroglucinol : Spasfon®

La dose indiquée est de 2 comprimés par prise, trois fois par jour, en respectant un intervalle minimum de 2 H entre chaque prise sans dépasser 6 comprimés par 24 H chez l'adulte, et de 1 comprimé par prise, deux fois par

jour, en respectant un intervalle minimum de 2 H entre chaque prise sans dépasser 2 comprimés par 24 H chez l'enfant de plus de 6ans. Ses effets indésirables sont rares (hypersensibilité, éruption cutanée) [82].

•**Trimébutine** : Débridat®

La posologie est de un comprimé dosé à 200 mg 3 fois par jour. Ses effets indésirables sont surtout cutanés (éruptions, prurit) [83].

•**Alvérine** : Météospasmyl®

Il est réservé à l'adulte à raison d'une capsule 2 à 3 fois par jour. Ses effets indésirables sont : hypersensibilité, vertiges, éruption cutanée... [84].

6. Autres traitements :

6.1. Antipyrétiques :

Les GE peuvent être accompagnées de fièvre, et ce particulièrement chez l'enfant, d'où l'intérêt de la prescription des antalgiques antipyrétiques (Doliprane®) à raison de 15mg/Kg toutes les 6 H [85].

6.2. Probiotiques et levures :

Ce sont des micro-organismes vivants, non pathogènes. Des études ont montré leur efficacité modeste dans le traitement des GEA : réduction de la durée de la diarrhée (d'environ 1 jour) et du nombre de selles [66].

Selon la société européenne de gastro-entérologie, de nutrition et d'hépatologie pédiatriques, ces probiotiques pourraient être utilisés dans le traitement des GEA aiguës (en complétant la réhydratation), notamment les *Lactobacillus rhamnosus* et *Saccharomyces boulardii* qui sont fortement recommandées. Il existe des preuves moins convaincantes quant à l'utilisation des probiotiques tels que *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus acidophilus* [86].

Ultra-Levure® est une flore de substitution à base de levures *Saccharomyces boulardii* indiquée dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée :

- Les gélules sont réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans ; le dosage à 50 mg s'utilise à la posologie de quatre gélules par jour en deux prises et le dosage à 200 mg à raison d'une gélule par jour ;

- La poudre pour suspension buvable en sachet de 100 mg, réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans, s'administre à la posologie de 2 sachets par jour, en deux prises. Du fait de sa nature fongique, il ne doit pas être associé à un antifongique oral ou systémique [87].

6.3. Traitements antiviraux :

Il faut noter que les médicaments antiviraux ne sont pas nécessaires, vu que l'infection à *Norovirus* évolue vers la résolution spontanée en quelques jours chez les sujets immunocompétents. Cependant il y a le risque d'une évolution vers la chronicité chez les sujets ayant un terrain particulier (notamment un déficit immunitaire) d'où l'intérêt et la place des antiviraux.

Grâce aux connaissances actuelles sur l'organisation du génome, sur la transmission et sur les mécanismes de la réplication du *Norovirus*, la recherche des médicaments antiviraux a pu être entreprise [88].

Ainsi, toutes les étapes du cycle cellulaire du *Norovirus* ont été utilisées comme cibles potentielles de ces médicaments. Cependant, jusqu'à présent, le développement d'antiviraux a été difficile en raison de l'absence d'un système de culture cellulaire permissif au *Norovirus*. Plusieurs modèles (in vivo et in vitro) ont alors été utilisés pour explorer l'activité antivirale des divers composés [60].

Plusieurs molécules testées ont montré leur efficacité *in vitro*. Cependant des études complémentaires *in vivo* et des essais cliniques sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur innocuité chez l'Homme. Les principaux composés antiviraux testés sont des inhibiteurs de liaison (sialylés, peptides), des inhibiteurs de la réplication virale (analogues nucléotidiques/nucléosidiques) et des inhibiteurs de protéase. Le tableau VIII ci-dessous montre les différentes molécules disponibles pour les tests réalisés visant la recherche des antiviraux pouvant traiter les GE à *Norovirus* [89].

**Tableau VIII: Composés antiviraux potentiels pour le traitement des GEA
à *Norovirus* [89].**

Composé	Cible virale	Activité antivirale
2'-C-methylcytidine et dérivés	Polymérase NS7	Inhibe la réplication virale
Fapivirapir	Polymérase NS7	Inhibe la réplication virale
Ribavirine	Polymérase NS7	Inhibe la réplication virale
Acide mycophenolique	Polymérase NS7	Inhibe la réplication virale
Styrylchromones	NS7 ?	Inhibe la réplication virale
2'-arauridine et 3'-deoxyuridine	Polymérase NS7	Inhibe la polymérase in vitro
NF023	Polymérase NS7	Inhibe la polymérase in vitro
Suramin	Polymérase NS7	Inhibe la polymérase in vitro
Suramin	Capside (VP1)	Diminue la liaison du virus aux cellules intestinales
Heparin	Capside (VP1)	Diminue la liaison du virus aux cellules intestinales
Citrate et analogues de fucose	Capside (VP1)	Inhibe la liaison aux antigènes de groupe sanguin
Substrat base aldehydes	Protéase (NS6)	Inactive la protéase par liaison covalente
Phosphorodiamidate morpholino oligomers (PPMOs)	ARN viral	Blocage de l'expression de protéines par le gène ORF1
siRNAs	ARN viral	Active la réponse cellulaire RNAi contre le génome viral
interféron	Translation virale	Inhibe la réplication virale

Prévention

VIII. Prévention :

La prévention des GE à *Norovirus* repose essentiellement sur le respect de règles d'hygiène classiques aussi bien personnelles que collective. La vaccination qui reste jusqu'à présent en cours développement.

1. Mesures d'hygiène classiques :

La prophylaxie doit intervenir à tous les niveaux de la chaîne de transmission des microorganismes, depuis le réservoir jusqu'au malade. Il faut empêcher que les virus éliminés avec les selles des porteurs, symptomatiques ou non, puissent contaminer d'autres individus, les aliments qu'ils consomment ou l'eau qu'ils boivent [44].

1.1. Lavage des mains :

Le lavage des mains est un des moyens les plus efficaces pour limiter la diffusion des microorganismes. Ce geste simple est à effectuer plusieurs fois dans la journée, encore plus si l'on est un personnel de santé ou si l'on s'occupe d'enfants et de personnes âgées, qui sont plus vulnérables. Il est impératif de se laver les mains :

- Après chaque sortie à l'extérieur
- Avant de s'occuper d'un bébé et après l'avoir changé,
- Après s'être occupé d'une personne malade,
- Avant de préparer, servir ou prendre les repas,
- Après être allé aux toilettes,
- Avant et après chaque soin pour le personnel de santé [90].

Le lavage des mains comme le montre la figure 19, doit être réalisé en 3 étapes ; utilisation de l'eau et du savon pendant au moins 15 secondes ; rinçage pendant au moins 10 secondes et puis le séchage avec une serviette en papier à usage unique [91].



Figure 19: Etapes nécessaire pour un lavage efficace des mains [91].

1.2. Désinfections des surfaces :

La fréquence de nettoyage, notamment des zones à forte circulation ainsi que des surfaces fréquemment contaminées (robinets, sièges de toilette, linges, poignées de portes, jouets, téléphone,...) doit être augmentée.

La désinfection peut être réalisée par plusieurs produits (le glutaraldéhyde, l'eau de Javel, le soluté de Dakin, ammoniums quaternaires...). En effet, des études ont montré que l'eau de javel (à une concentration supérieure à 1000 ppm : 1 partie de l'eau de javel 5 ou 6% pour 9 parties d'eau) est plus efficace que les autres désinfectants.

Le nettoyage et la désinfection doivent être réalisés des zones à faibles contaminations vers les zones à fortes contaminations. Le nettoyage à la vapeur peut être utilisé pour les tapis, chaises ou autres textiles sensibles à l'eau de javel [92].

1.3. Contrôle des foyers infectieux d'origine alimentaire :

Les épidémies d'origine alimentaire peuvent être dues à une contamination des aliments lors de la culture ou irrigation, récolte, transformation, emballage et préparation. Souvent, les personnes infectés qui manipulent les denrées alimentaires sont responsables d'épidémies, d'où l'importance de l'hygiène des mains et de leur exclusion des cuisines jusqu'à au moins 48h après la résolution des symptômes [93].

Dans ce cadre, il faut bien faire attention à deux catégories d'aliments:

- D'une part, ceux qui peuvent être contaminés à la production : denrées cultivées par irrigation (végétaux : les fruits rouges essentiellement) ou immersion (coquillages bivalves), eau de boisson ou de distribution. La majorité des épidémies de *Norovirus* d'origine alimentaire a été liée à la consommation de coquillages contaminés lors de déversements accidentels d'eaux usées ou d'eau de distribution du réseau suite à des dysfonctionnements de ce réseau ;

- Et d'autre part, les aliments qui peuvent être contaminés lors de leur manipulation sans précautions d'hygiène par une personne infectée (potentiellement tout type d'aliments manipulés consommés en l'état ou insuffisamment cuits après manipulation) [94].

Les aliments, ustensiles et plan de travail doivent être nettoyés et désinfectés à l'eau de javel.

Comme le montre la figure 20, il existe plusieurs règles à respecter pour l'hygiène alimentaire, notamment :

- Rester à la maison si on est malade,
- Un bon lavage des mains,
- Eviter de toucher les aliments à mains nues,
- Bien laver les fruits et légumes avant de les cuisiner,
- Bien cuire les coquillages et les crustacés,
- Nettoyage et désinfections des ustensiles et des surfaces [93].

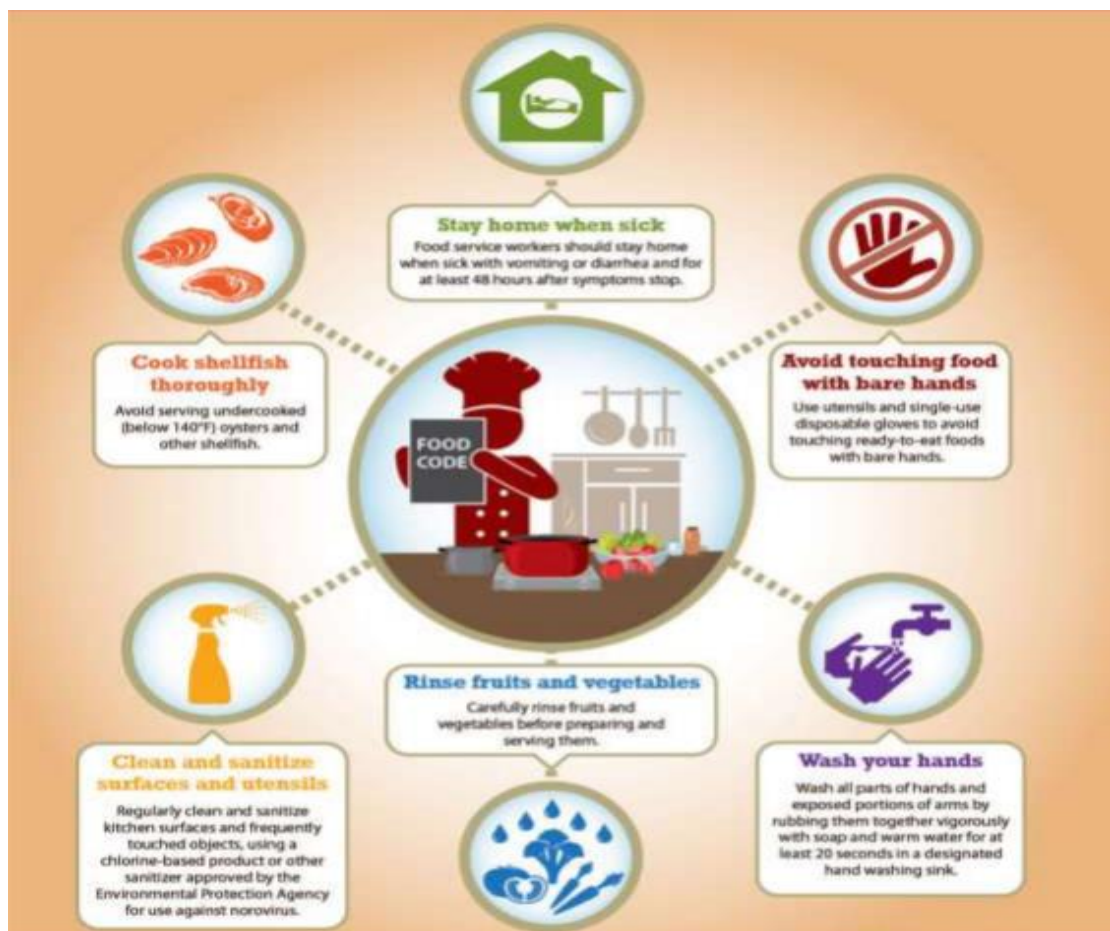


Figure 20: Prévention des épidémies d'origine alimentaire [93].

1.4. Contrôle des foyers infectieux liés à l'environnement :

Le *Norovirus* est capable d'infecter des individus après 61 jours passés dans les eaux souterraines. Des études ont montré que ces virus peuvent rester potentiellement infectieux jusqu'à 6 mois sur des aliments congelés, jusqu'à 7 jours sur des aliments réfrigérés et plus de 7 jours sur des vecteurs passifs. Leur importante stabilité sur les mains permet leur transfert sur des surfaces, par simple contact. Le lavage des mains (comme vu précédemment) est donc primordial : il doit être fréquent et réalisé à l'eau savonneuse. La désinfection par une solution alcoolique n'est pas suffisante, elle n'est qu'un complément au lavage des mains [93].

1.5. Contrôle des foyers infectieux dans les institutions :

Ce contrôle nécessite :

- Le respect de toutes les mesures suscitées,
- Le port de masque et de gants lors des épidémies à *Norovirus* (également en présence de vomissures). Ces équipements doivent être jetables et à usage unique,
- Isolement des patients symptomatiques et interdiction de leur transfert (dans d'autres services, zones non infectées) au moins jusqu'à 48h après résolution des symptômes, afin d'éviter la propagation de l'infection aux zones indemnes,
- Minimiser les visites en cas d'épidémies [93].

2. Prévention vaccinale :

Le développement d'un vaccin anti-*Norovirus* est un challenge, du fait de la diversité antigénique et de l'incapacité du virus à se cultiver. Une étude a mis en évidence un vaccin candidat à base de VLPs du *Norwalk* virus (le développement d'un vaccin à base du virus atténué ou tué n'étant pas une option par rapport à l'impossibilité du vaccin à se propager en culture cellulaire). La voie d'administration est intra-nasale. Il contient des adjuvants topiques ou du chitosane muco-adhérent [95].

En effet, les antigènes n'ont pas ou peu d'affinités pour la muqueuse nasale et ont tendance à être éliminés par clairance muco-ciliaire. Ainsi, il est nécessaire de les associer avec des agents muco-adhésifs qui permettent d'augmenter leur absorption afin de faciliter leur interaction avec le système immunitaire. Le chitosane, en plus d'avoir cette propriété, est connu pour ses propriétés adjuvantes qui améliorent les réponses immunitaires humorales et cellulaires [96].

L'évaluation de la vaccination montre un niveau de protection modéré contre le *Norwalk* virus [95] : Elle diminue la fréquence des GE à *Norwalk*-virus (survenant chez 69% des sujets du groupe « placebo » contre 37% des sujets vaccinés) et réduit l'infection à *Norwalk* virus (82% des sujets du groupe « placebo » contre 61% des sujets vaccinés). Ce vaccin cause une congestion nasale, un écoulement nasal et des éternuements [24].

L'étude a été très importante car elle a montré qu'un vaccin à base de VLPs peut induire une protection clinique, au moins contre une infection « homologue » (la souche de l'infection étant la même que celle du vaccin). Cependant, ce sont les géotypes GII.4 qui sont les plus courants dans le monde entier, c'est

pourquoi un nouveau vaccin candidat bivalent a été développé représentant les génotypes GI.1 et GII.4. Dans ce cas, la VLP GII.4 est "artificielle" et basée sur une séquence consensus à partir de trois souches GII.4. Cette VLP diffère de la « souche d'épreuve » GII.4 Farmington par 19 AA dans le domaine hypervariable de la protéine de la capsid du *Norovirus*. Cette différence est retrouvée naturellement entre les différents variants du génotype GII.4 des *Norovirus*, ce qui laisse espérer qu'une seule VLP GII.4 peut être suffisante pour induire une large réponse immunitaire au sein du génogroupe GII. En revanche, il n'existe pas de réaction croisée entre les différents génogroupes (GI et GII), d'où la nécessité de combinaison des VLPs pour un vaccin candidat [95].

L'évaluation du vaccin bivalent, après son administration par voie intramusculaire a montré que celui-ci est immunogène et très bien toléré [97].

Il induit un taux d'anticorps plus élevé que lors de l'administration du vaccin nasal monovalent ; la concentration d'IgA et d'IgG de chaque VLP atteint un pic le 7^{ème} jour après la première dose du vaccin. Une deuxième dose ne stimule pas d'avantage la production d'anticorps. La réponse immunitaire est en fonction de l'âge : elle diminue chez les sujets âgés. Parmi les effets indésirables, ce vaccin cause de simples réactions locales au point d'injection sans fièvre ou évènements indésirables graves [98].

Quant à son efficacité, ce vaccin ne protège pas de l'infection, mais réduit la sévérité des symptômes induits par la « souche d'épreuve » GII.4. Il est alors plus protecteur des formes graves de GEA que des maladies bénignes (comme le vaccin contre le *Rotavirus*). En effet, la protection est de 100% contre les vomissements ou les diarrhées sévères, 68% contre les vomissements ou diarrhées considérées comme modérées à sévères et 47% contre les vomissements ou les diarrhées de toute autre gravité [95].

De plus, la vaccination permet une diminution de l'excrétion virale, en termes de durée et de taux (Figure 21) [99].

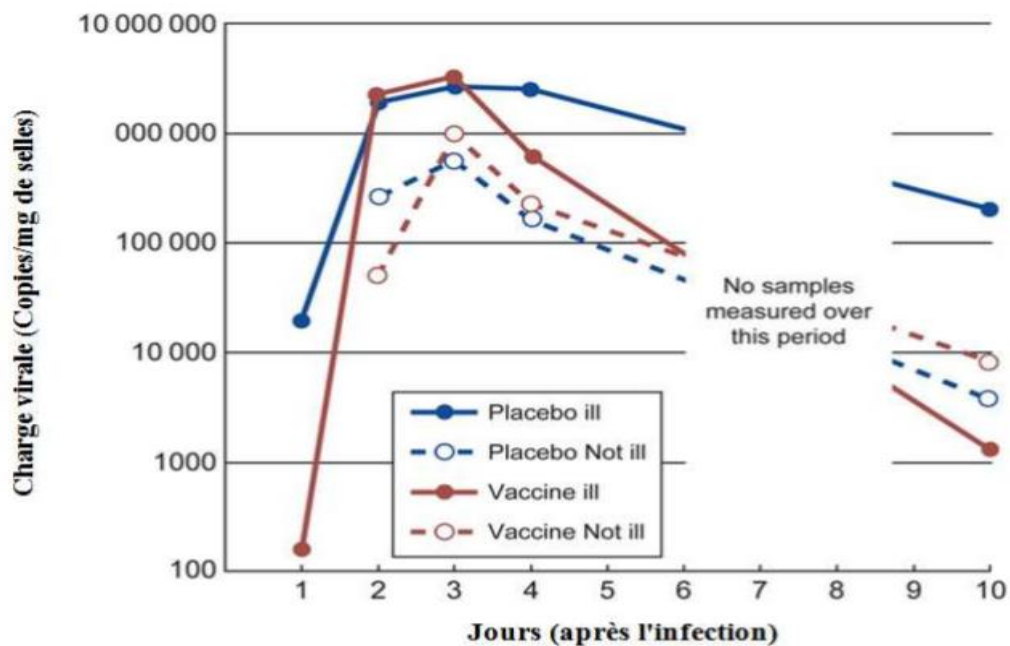


Figure 21: Courbe montrant l'excrétion *Norovirale* chez les sujets placebo/vaccinés selon qu'ils sont malades ou non [99].

Un critère important reste à déterminer, il s'agit de la durée de protection post-vaccination. Récemment, des études ont montré que la protection contre les infections naturelles est de 4 à 9 ans. Cependant, même si la vaccination apporte une protection de courte durée, elle pourrait être bénéfique dans le contrôle des symptômes ou de la transmission de l'infection, notamment dans des espaces confinés (hôpitaux, EHPAD, camps militaires, bateaux de croisières...) [99].

Ce vaccin candidat est prometteur, mais d'autres études d'efficacité sont nécessaires pour fournir une estimation précise de la protection des vaccins vis-à-vis de l'infection par des *Norovirus* présents dans l'environnement naturel, dans lequel plusieurs génotypes de *Norovirus* sont présents [98].

Conclusion

Les gastro-entérites virales à *Norovirus* constituent un problème majeur de santé publique, aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

La vaccination anti-*Rotavirus* a cédé au *Norovirus* la place de la cause majeure des gastroentérites toutes classes d'âges confondues avec un pic saisonnier en hiver. Une recherche de *Norovirus* doit être réalisée en cas de diarrhées avec un contexte d'épidémie.

Les multiples voies de contamination ainsi que les caractéristiques particulières du *Norovirus* (faible dose infectieuse, stabilité environnementale, grande excrétion virale et prolongée...) facilitent beaucoup sa transmission

La symptomatologie clinique est souvent légère et ne dure que quelques jours, mais peut passer à la chronicité chez les sujets immunodéprimés qui doivent faire l'objet d'une attention particulière. Le risque de complications sévères, dont les principales sont la déshydratation et la dénutrition, s'accroît chez les personnes aux âges extrêmes et en cas de terrain particulier (déficit immunitaire, comorbidités associées...)

Le diagnostic positif repose surtout sur des tests d'immunodiagnostic (ELISA, agglutination au latex, immunochromatographie) ainsi que sur la biologie moléculaire (RT-PCR).

A ce jour, il n'existe pas de traitements particuliers, il faut uniquement minimiser les symptômes. Cela consiste en la réhydratation des patients ainsi qu'un strict respect des mesures d'hygiène visant le contrôle de tout foyer infectieux. Il n'existe pas encore un traitement antiviral ni une vaccination contre ces virus mais les études et les recherches cliniques sont en cours de développement.

Résumés

Résumé

Titre : Gastro-entérites à *Norovirus*

Auteur : BOUJEDDAINE TSOULI Alaeddine

Rapporteur : Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots-clés : Epidémie, Gastro-entérite aiguë, Hygiène, *Norovirus*, Réhydratation.

Les *Norovirus* sont devenus les premiers agents pathogènes responsables de GE toutes classes d'âges confondues causant plus de 200.000 décès par an, dans le monde entier, ce qui constitue un problème majeur de santé publique au Maroc et à travers le monde.

Ces virus possèdent un ARN génomique monocaténaire de polarité positive dans une capside nue d'environ 27nm.

Ils sont responsables de GE épidémiques du fait de leur très grande contagiosité notamment au niveau des établissements de santé (Hôpitaux, Etablissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes...). Leur transmission est facilitée par ses multiples voies de contamination qui sont oro-fécale, interhumaine, hydrique ou alimentaire.

La symptomatologie clinique n'est pas très spécifique et peut associer des diarrhées et des vomissements avec ou sans fièvre, elle est de résolution spontanée en quelques jours.

Le diagnostic positif repose surtout sur des tests d'immunodiagnostic (ELISA, agglutination au latex, immunochromatographie) ainsi que sur la biologie moléculaire (RT-PCR).

Le risque de complication s'accroît chez les personnes aux âges extrêmes et en cas de terrain particulier (déficit immunitaire, comorbidités associées...). On craint surtout la déshydratation et la dénutrition.

Le traitement n'est que symptomatique et fait appel à la réhydratation orale et à la réalimentation précoce, tandis que le recours aux médicaments (antiémétisant, anti-diarrhéique, antispasmodique...) n'est pas systématique.

La prévention repose surtout sur le respect strict des mesures d'hygiène classique aussi bien individuelles que collectives. Il n'existe pas encore de traitements antiviraux ni de vaccins contre les *Norovirus*, mais la recherche scientifique dans ce domaine ne cesse de progresser.

Summary

Title: *Norovirus* gastroenteritis

Author: BOUJEDDAINE TSOULI Alaeddine

Doctoral Supervisor: Professor SEKHSOKH Yassine

Keys words: Acute Gastroenteritis, Hygiene, *Norovirus*, Outbreak, Rehydration.

Noroviruses become the first pathogens responsible for gastroenteritis in all age groups, causing more than 200.000 deaths per year worldwide, which constitutes a major public health problem in Morocco and throughout the world.

These viruses possess a single-stranded genomic RNA with positive polarity in a naked capsid of 27nm.

They are responsible of epidemic gastroenteritis due to their very high contagiousness, particularly at the level of health institutions (Hospitals, old age hospitals...). Their transmission is facilitated by their multiple routes of contamination, which include oro-faecal, human-to-human, water or food.

The clinical symptomatology is not very specific and can associate diarrhoea and vomiting with or without fever, it resolves spontaneously in a few days.

The diagnosis is mainly based on immunodiagnostic tests (ELISA, latex agglutination, immunochromatography) and molecular biology (RT-PCR).

The risk of complications is increased for people at extreme ages and in special circumstances (immune deficiency, associated co-morbidities...). The complications mainly observed are dehydration and undernutrition.

The treatment is only symptomatic and involves oral rehydration and early re-feeding, while the use of drugs (anti-emetic, anti-diarrheal, antispasmodic ...) is not systematic.

Prevention is based above all on strict compliance with standard individual and collective hygiene measures. Antiviral treatments and vaccines against *Noroviruses* do not yet exist, but scientific research in this field is constantly progressing.

ملخص

العنوان: نوروفيروس المسؤول عن التهاب المعدة و الأمعاء الفيروسي

المؤلف: بجداين التسولي علاء الدين

المقرر: الأستاذ السخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: أوبئة، التهاب المعدة والأمعاء الحاد، إمهارة، تدابير النظافة، نوروفيروس.

أصبح نوروفيروس أول مسببات الأمراض المسؤول عن التهاب المعدة و الأمعاء عند جميع الفئات العمرية ، مما تسبب في أكثر من 200.000 حالة وفاة سنويًا في جميع أنحاء العالم ، مما يشكل مشكلة صحية عامة كبرى في المغرب وحول العالم.

هذه الفيروسات لديها الحمض النووي الريبي الجينومي المفرد من القطبية الإيجابية في قفيصة عارية من حوالي 27 نانومتر.

نوروفيروس مسؤول عن مرض التهاب المعدة و الأمعاء الوبائي بسبب العدوى الكبيرة لديه ، وخاصة على مستوى المؤسسات الصحية (المستشفيات ، دور العجزة). يتم تسهيل انتقاله عن طريق انتقال ملوثات الفضلات البشرية عن طريق الفم، الماء أو الطعام و تنتقل أيضا من شخص إلى آخر.

أعراض هذا المرض مختلفة من شخص إلى آخر و تجمع بين الإسهال و التقيؤ مع وجود الحمى أو بدونها. و هاته الأعراض تتراجع تلقائيا خلال بضعة أيام.

يعتمد التشخيص الإيجابي بشكل رئيسي على الاختبارات التشخيصية المناعية وكذلك على البيولوجيا الجزيئية.

يزداد خطر حدوث مضاعفات لدى الأشخاص في الأعمار القصوى وفي حالات محددة (نقص المناعة ، وجود أمراض أخرى كداء السكري...). و من بين هذه المضاعفات نجد: الجفاف و نقص التغذية.

العلاج هو فقط علاج للأعراض ونستخدم فيه الإمهارة الفموية وإعادة التغذية المبكرة ، في حين أن استخدام العقاقير (مضاد للقيء ، مضاد للإسهال ، مضاد للتشنج ...) لا يستعمل دائما.

تعتمد الوقاية بشكل أساسي على الامتثال الصارم لتدابير النظافة، الفردية و الجماعية. لا توجد علاجات أو لقاحات مضادة للفيروسات ضد نوروفيروس حتى الآن ، ولكن الأبحاث العلمية في هذا المجال تتقدم باستمرار.

Références

- [1] Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: A comprehensive review. *Journal of Clinical Virology* 2009;44:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.10.009>.
- [2] Vildevall M. The norovirus puzzle: characterization of human and bovine norovirus susceptibility patterns. Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, 2011.
- [3] de Rougemont A, Ambert-Balay K, Belliot G, Pothier P. Actualités sur les norovirus. *Med Sci (Paris)* 2010;26:73–8. <https://doi.org/10.1051/medsci/201026173>.
- [4] Vinjé J. Advances in Laboratory Methods for Detection and Typing of Norovirus. *J Clin Microbiol* 2015;53:373–81. <https://doi.org/10.1128/JCM.01535-14>.
- [5] Vashist S, Bailey D, Putics A, Goodfellow I. Model systems for the study of human norovirus biology. *Future Virology* 2009;4:353–67. <https://doi.org/10.2217/fvl.09.18>.
- [6] Karst SM. STAT1-Dependent Innate Immunity to a Norwalk-Like Virus. *Science* 2003;299:1575–8. <https://doi.org/10.1126/science.1077905>.
- [7] McFadden N, Bailey D, Carrara G, Benson A, Chaudhry Y, Shortland A, et al. Norovirus Regulation of the Innate Immune Response and Apoptosis Occurs via the Product of the Alternative Open Reading Frame 4. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002413. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002413>.

- [8] Brierley I, Herbert TP, Brown TD. Identification of a protein linked to the genomic and subgenomic mRNAs of feline calicivirus and its role in translation. *Journal of General Virology* 1997;78:1033–40. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-5-1033>.
- [9] Seah EL, Marshall JA, Wright PJ. trans Activity of the Norovirus Camberwell Proteinase and Cleavage of the N-Terminal Protein Encoded by ORF1. *Journal of Virology* 2003;77:7150–5. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.12.7150-7155.2003>.
- [10] de Rougemont A. Diarrhées infectieuses de l’adulte et de l’enfant : Norovirus. Société Française de Microbiologie février 2019.
- [11] Jiang X, Wang M, Graham DY, Estes MK. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *J Virol* 1992;66:6527–32.
- [12] Prasad BVV. X-ray Crystallographic Structure of the Norwalk Virus Capsid. *Science* 1999;286:287–90. <https://doi.org/10.1126/science.286.5438.287>.
- [13] Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends in Microbiology* 2004;12:279–87. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.04.005>.
- [14] Chakravarty S, Hutson AM, Estes MK, Prasad BVV. Evolutionary Trace Residues in Noroviruses: Importance in Receptor Binding, Antigenicity, Virion Assembly, and Strain Diversity. *Journal of Virology* 2005;79:554–68. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.1.554-568.2005>.

- [15] Glass PJ, White LJ, Ball JM, Leparc-Goffart I, Hardy ME, Estes MK. Norwalk Virus Open Reading Frame 3 Encodes a Minor Structural Protein. *Journal of Virology* 2000;74:6581–91. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.14.6581-6591.2000>.
- [16] Duizer E. Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *Journal of General Virology* 2004;85:79–87. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19478-0>.
- [17] Guix S, Asanaka M, Katayama K, Crawford SE, Neill FH, Atmar RL, et al. Norwalk Virus RNA Is Infectious in Mammalian Cells. *Journal of Virology* 2007;81:12238–48. <https://doi.org/10.1128/JVI.01489-07>.
- [18] Straub TM, Höner zu Bentrup K, Coghlan PO, Dohnalkova A, Mayer BK, Bartholomew RA, et al. In Vitro Cell Culture Infectivity Assay for Human Noroviruses. *Emerg Infect Dis* 2007;13:396–403. <https://doi.org/10.3201/eid1303.060549>.
- [19] Jones MK, Watanabe M, Zhu S, Graves CL, Keyes LR, Grau KR, et al. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science* 2014;346:755–9. <https://doi.org/10.1126/science.1257147>.
- [20] Doblali T, El annaz H, Belefeqih B, Tagajdid M, Touil N, Mrani S. Les calicivirus humains, une cause majeure de gastroentérite aiguë. *Revue de Médecine Pratique* N°15 2012:P:18-20.
- [21] Wang D, Tian P. Inactivation conditions for human norovirus measured by an in situ capture-qRT-PCR method. *International Journal of Food Microbiology* 2014;172:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.11.027>.

- [22] Laboratoire BIO67-BIOSPHERE. Lettre d'information N9: le Norovirus 2011.
- [23] Drouaz N. Thèse de Doctorat : Norovirus et coquillages : approches pour l'évaluation de la persistance et du pouvoir infectieux. Université de Nantes 2015.
- [24] Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, Al-Ibrahim MS, Chen WH, Ferreira J, et al. Norovirus Vaccine against Experimental Human Norwalk Virus Illness. *N Engl J Med* 2011;365:2178–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101245>.
- [25] Siebenga JJ, Lemey P, Kosakovsky Pond SL, Rambaut A, Vennema H, Koopmans M. Phylodynamic Reconstruction Reveals Norovirus GII.4 Epidemic Expansions and their Molecular Determinants. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000884. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000884>.
- [26] Lindesmith LC, Donaldson E, Leon J, Moe CL, Frelinger JA, Johnston RE, et al. Heterotypic Humoral and Cellular Immune Responses following Norwalk Virus Infection. *Journal of Virology* 2010;84:1800–15. <https://doi.org/10.1128/JVI.02179-09>.
- [27] Rockx B, de Wit M, Vennema H, Vinjé J, de Bruin E, van Duynhoven Y, et al. Natural History of Human *Calicivirus* Infection: A Prospective Cohort Study. *CLIN INFECT DIS* 2002;35:246–53. <https://doi.org/10.1086/341408>.

- [28] Villabruna N, Koopmans MPG, de Graaf M. Animals as Reservoir for Human Norovirus. *Viruses* 2019;11:478. <https://doi.org/10.3390/v11050478>.
- [29] Scipioni A. Thèse de Doctorat en Sciences Vétérinaires. Etude génotypique de norovirus humains et bovins contemporains et mise au point de méthodes rapides de détection et de quantification. Université de Liège 2009.
- [30] Karst SM. Pathogenesis of Noroviruses, Emerging RNA Viruses. *Viruses* 2010;2:748–81. <https://doi.org/10.3390/v2030748>.
- [31] Muller C. Thèse de Doctorat en pharmacie: Connaissances actuelles et place du Norovirus parmi les agents de diarrhées infectieuses virales. Serait-il un agent pathogène émergent parfait ? Université de Lorraine 2015.
- [32] De Rougemont A, Belliot G. Facteurs et mécanismes de susceptibilité aux gastroentérites à norovirus. *La Lettre de l'Infectiologue* • Tome XXX - N° 6 2015.
- [33] Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:134–64. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>.
- [34] El Qazoui M. Thèse de doctorat en Virologie/Biologie moléculaire: Etude épidémiologique et moléculaire des Norovirus dans les gastroentérites virales chez les enfants de moins de cinq ans au Maroc. Faculté Des Sciences de Rabat 2014.

- [35] Centre National de Références des Virus Entériques. Rapport Annuel d'activités. CHU Dijon 2015.
- [36] Pelletier G. Physiopathologie des diarrhées tropicales. *La Presse Médicale* 2007;36:687–93. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.01.027>.
- [37] Green KY. *Caliciviridae: The Noroviruses*. Fields Virology 2007.
- [38] DELACOUR H, DUBROUS P, KOECK JL. Les Norovirus : une cause majeure des gastro-entérites. *Médecine Tropicale* 70 2010;p: 111-118.
- [39] Touzani F. Thèse de Doctorat en médecine: LES GASTROENTERITES AIGUES À ROTAVIRUS CHEZ LE NOURISSON. Faculté de Médecine et Pharmacie de Fes 2010.
- [40] Kirby A, Iturriza-Gómara M. Norovirus diagnostics: options, applications and interpretations. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2012;10:423–33. <https://doi.org/10.1586/eri.12.21>.
- [41] Doblali T, El annaz H, Mrani S, Belefeqih B, Tagajdid M, Touil N. Les gastroentérites virales, aspects virologiques et épidémiologiques. *Revue de Médecine Pratique* N°15 2012:P: A0-13.
- [42] Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Ribeiro CD, Calux SJ, Carmona R de CC, et al. Norovirus 3rd Generation kit: An improvement for rapid diagnosis of sporadic gastroenteritis cases and valuable for outbreak detection. *Journal of Virological Methods* 2011;173:13–6. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2010.12.017>.

- [43] Costantini V, Grenz L, Fritzing A, Lewis D, Biggs C, Hale A, et al. Diagnostic Accuracy and Analytical Sensitivity of IDEIA Norovirus Assay for Routine Screening of Human Norovirus. *Journal of Clinical Microbiology* 2010;48:2770–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00654-10>.
- [44] Cugnet A. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie: Diagnostic moléculaire des gastro-entérites virales à Rotavirus, Norovirus et Adénovirus. Université Claude-Bernard LYON 2015.
- [45] DUPEYRON C, BOUREE P. Tests de diagnostic rapide en pathologie infectieuse, intérêt en zone tropicale. Institut Alfred Fournier 2013.
- [46] PRODHOM G, BILLE J. Diagnostic des maladies infectieuses : place des «point of care tests» (POCT). *Revue Médicale Suisse* 2008;p: 908-913.
- [47] Centre National de Références des Virus Entériques. Evaluation des Tests ICG pour la détection des Norovirus. CHU Dijon 2014.
- [48] Frenkian-Torres A, Toledo M. La biologie moléculaire en diagnostic infectieux. *IRBM News* 2014;35:42–53. <https://doi.org/10.1016/j.irbmnw.2014.02.005>.
- [49] Yan Y, Wang H, Gao L, Ji J, Ge Z, Zhu X, et al. A one-step multiplex real-time RT-PCR assay for rapid and simultaneous detection of human norovirus genogroup I, II and IV. *Journal of Virological Methods* 2013;189:277–82. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.02.004>.

- [50] CANDOTTI D, ALLAIN J. Tests d'amplification génomique multiple. Virologie Volume 2 2007.
- [51] Hartmann EM, Colquhoun DR, Schwab KJ, Halden RU. Absolute quantification of norovirus capsid protein in food, water, and soil using synthetic peptides with electrospray and MALDI mass spectrometry. *Journal of Hazardous Materials* 2015;286:525–32. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.12.055>.
- [52] Carre D. Etiologies et Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. EMC Chirurgie Volume 1 2004.
- [53] BRETON A. Diarrhées aiguës chez l'enfant et chez l'adulte. CHU Toulouse 2008.
- [54] Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE. Chapitre 39 : Vomissements de l'adulte. 2012.
- [55] Kundig F, Chevalley P, Genné D. Gastroentérites à norovirus : fréquentes, souvent épidémiques et potentiellement graves. *Revue Médicale Suisse* 2013.
- [56] Vieira de Mello-Pula D. DIARRHEES AIGUES. Service de médecine de premier recours. Hôpital Universitaire de Genève 2017.
- [57] Dr. Pratt F. Hépatogastro-Entérologie : Vomissements de l'adulte. Université Médicale Francophone 2009.

- [58] Kim G-H, Byeon JH, Lee D-Y, Jeong HJ, Eun B-L. Norovirus in benign convulsions with mild gastroenteritis. *Ital J Pediatr* 2016;42:94. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0303-2>.
- [59] Turck D. Prévention et traitement de la diarrhée aiguë du nourrisson. *Archives de Pédiatrie* 2007;14:1375–8. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2007.06.009>.
- [60] Rocha-Pereira J, Neyts J, Jochmans D. Norovirus: Targets and tools in antiviral drug discovery. *Biochemical Pharmacology* 2014;91:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.05.021>.
- [61] Pr Bimen P. Diarrhées aiguës chez l'enfant. Collège National des Pédiatres Universitaires. Université Médicale Francophone 2011.
- [62] Beaugerie L, Sokol H. Diarrhées infectieuses aiguës de l'adulte : épidémiologie et prise en charge. *La Presse Médicale* 2013;42:52–9. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.014>.
- [63] Choukroun G, Combe C, Mervielle P, Hurault de Ligny B. Néphrologie; chapitre 2: anomalies du bilan de l'eau et du sodium. Edition 8. 2018.
- [64] Choukroun G, Combe C, Mervielle P, Hurault de Ligny B. Néphrologie; chapitre 3: anomalies du bilan de Potassium. Edition 8. 2018.
- [65] Canadian Pediatric Society. Treatment of diarrheal disease 2003:P: 463–466.

- [66] Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actualités Pharmaceutiques* 2014;53:47–52. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.01.010>.
- [67] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury: Lopéramide. 2012.
- [68] Base de données publiques des médicaments. République française. Imodium. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61651634&typedoc=N> (consulté le 25/02/2020) n.d.
- [69] Eberlin M, Chen M, Mueck T, Däbritz J. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr* 2018;18:124. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1095-x>.
- [70] Base de données publiques des médicaments. République française. TIORFAN. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62906109&typedoc=N> (consulté le 25/02/2020) n.d.
- [71] Das RR, Sankar J, Naik SS. Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015;100:704–12. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307632>.

- [72] Base de données publiques des médicaments. République française. SMECTA. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69584073&typedoc=R> (consulté le 25/02/2020) n.d.
- [73] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-d-argile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aigüe-chez-l-enfant-Point-d-information> (consulté le 25/02/2020) n.d.
- [74] Mallet E, Bounoure F, Skiba M, Sausseureau E, Goullé J-P, Castanet M. Pharmacokinetic study of metopimazine by oral route in children. *Pharmacol Res Perspect* 2015;3:e00130. <https://doi.org/10.1002/prp2.130>.
- [75] Base de données publiques des médicaments. République française. Vogalène. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66745607&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [76] Madisch A, Vinson BR, Abdel-Aziz H, Kelber O, Nieber K, Kraft K, et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2017;167:160–8. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0557-3>.

- [77] Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. Primperan et ses génériques (métoclopramide): Actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque d'effets indésirables. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Primperan-et-ses-generiques-metoclopramide-Actualisation-des-indications-et-de-la-posologie-pour-diminuer-le-risque-d-effets-indesirables-Point-d-Information> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [78] Base de données publiques des médicaments. République française. Primperan. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62684103&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [79] Champion MC, Hartnett M, Yen M. Domperidone, a new dopamine antagonist. *CMAJ* 1986;135:457–61.
- [80] Base de données publiques des médicaments. République française. Motilium. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63679194&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [81] Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. Lettre aux professionnels de santé: Médicaments contenant de la dompéridone: Nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-contenant-de-la-domperidone-Nouvelles-recommandations-visant-a-minimiser-les-risques-cardiaques> (consulté le 26/02/2020) n.d.

- [82] Base de données publiques des médicaments. République française. Spasfon. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68081368&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [83] Base de données publiques des médicaments. République française. Débridat. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66299813&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [84] Base de données publiques des médicaments. République française. Meteospasmyl. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=61204836> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [85] Base de données publiques des médicaments. République française. Doliprane. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69309629&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.
- [86] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014;58:531–9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>.
- [87] Base de données publiques des médicaments. République française. Ultralevure. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62989610&typedoc=N> (consulté le 26/02/2020) n.d.

- [88] Rohayem J, Bergmann M, Gebhardt J, Gould E, Tucker P, Mattevi A, et al. Antiviral strategies to control calicivirus infections. *Antiviral Research* 2010;87:162–78. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.05.002>.
- [89] Arias A, Emmott E, Vashist S, Goodfellow I. Progress towards the prevention and treatment of norovirus infections. *Future Microbiology* 2013;8:1475–87. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.109>.
- [90] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, république française. La gastroentérite est arrivée : le lavage des mains est le principal geste de prévention. Janvier 2012. n.d.
- [91] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, république française. Quand la gastro-entérite rôde, comment l'éviter ? 2014. n.d.
- [92] RIHN BH, Le Faou A, Hadou T. Virus, produits antiseptiques et désinfectants : La norme et ses limites. Institut National de Recherche et de Sécurité France 2001.
- [93] Barclay L, Park GW, Vega E, Hall A, Parashar U, Vinjé J, et al. Infection control for norovirus. *Clinical Microbiology and Infection* 2014;20:731–40. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12674>.
- [94] Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. France. Norovirus : Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments. 2011.

- [95] Vesikari T, Blazevic V. Norovirus Vaccine: One Step Closer. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211:853–5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu498>.
- [96] Zaman M, Chandru S, Toth I. Strategies for intranasal delivery of vaccines. *Drug Deliv and Transl Res* 2013;3:100–9. <https://doi.org/10.1007/s13346-012-0085-z>.
- [97] Treanor JJ, Atmar RL, Frey SE, Gormley R, Chen WH, Ferreira J, et al. A Novel Intramuscular Bivalent Norovirus Virus-Like Particle Vaccine Candidate—Reactogenicity, Safety, and Immunogenicity in a Phase 1 Trial in Healthy Adults. *The Journal of Infectious Diseases* 2014;210:1763–71. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu337>.
- [98] Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Epidemiology of human noroviruses and updates on vaccine development: Current Opinion in *Gastroenterology* 2014;30:25–33. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000022>.
- [99] Bernstein DI, Atmar RL, Lyon GM, Treanor JJ, Chen WH, Jiang X, et al. Norovirus Vaccine Against Experimental Human GII.4 Virus Illness: A Challenge Study in Healthy Adults. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211:870–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu497>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 224

سنة: 2020

نوروفيروس المسؤول عن التهاب المعدة و الأمعاء الفيروسي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف

بجداين التسولي علاء الدين

المزاد في 14 أبريل 1994 بالبيضاء

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: أوبئة، التهاب المعدة والأمعاء الحاد، إمهاء، تدابير النظافة، نوروفيروس.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة مريم الشادلي

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال