

ÉPIDÉMIE NOSOCOMIALE À NOROVIRUS : À PROPOS D'UNE EXPÉRIENCE HOSPITALIÈRE

HUYNEN P (1), MAUROY A (2), LAMBERT N (3), DE MOL P (4), THIRY E (5), MELIN P (6)

RÉSUMÉ : Les norovirus humains (NoV) sont reconnus mondialement comme les principaux agents étiologiques de gastro-entérites virales sporadiques et épidémiques au niveau mondial. Une épidémie de gastro-entérites s'est déclarée chez des patients hospitalisés dans plusieurs salles d'un hôpital de la région liégeoise, situées à deux étages différents. L'objectif était de déterminer si une même souche de NoV était impliquée aux deux étages, et d'investiguer la manière dont l'épidémie se serait propagée d'un étage à l'autre. Des prélèvements ont été collectés chez les patients et le personnel soignant. Les dossiers médicaux ont été examinés. La détection, la quantification et la caractérisation des souches de NoV ont été réalisées par des méthodes de biologie moléculaire. Une même souche de NoV, du génotype GII.4, a été mise en évidence chez deux patients hospitalisés aux deux étages différents. Ce résultat indique qu'il s'agit de la même épidémie qui s'est étendue à deux étages, probablement transmise par l'intermédiaire du personnel soignant commun. L'identification précoce des NoV lors des épidémies est primordiale afin de mettre en place rapidement les mesures d'hygiène permettant de limiter leur propagation.

MOTS-CLÉS : *Norovirus - Gastro-entérite - Épidémie - Hôpital - Nosocomial*

NOROVIRUS NOSOCOMIAL OUTBREAK : THE EXPERIENCE OF A HOSPITAL IN LIÈGE, BELGIUM

SUMMARY : Human noroviruses (NoV) are the main pathogenic agents worldwide responsible for viral sporadic and epidemic gastroenteritis worldwide. A gastroenteritis outbreak broke out in patients hospitalized in several wards located in two different floors of a hospital in Liège, Belgium. The objective was to determine whether a same NoV strain would be involved in the two different floors, and to explore how this outbreak would have spread from a floor to the other. Stool samples from patients and healthcare workers were collected, as well as data from medical files. NoV detection, quantification and characterization were performed using molecular biology methods. A same NoV strain, from genotype GII.4, was detected in two patients hospitalized on the two different floors. This finding allowed to conclude that a same outbreak spread in the two floors, probably due to movements of common healthcare workers. A rapid NoV detection during outbreak is important in the aim to rapidly implement hygiene measures to limit the size of the outbreak.

KEYWORDS : *Norovirus - Gastro-enteritis - Hospital - Outbreak - Nosocomial*

INTRODUCTION

Découverts dans les années 1970, les norovirus humains (NoV) sont reconnus comme les principaux agents pathogènes responsables de toxi-infections d'origine alimentaire et d'épidémies de gastro-entérites au niveau mondial. Ils infectent toutes les tranches d'âge. Chez les enfants de moins de 5 ans, si le rotavirus reste actuellement la première cause de gastro-entérites virales, les NoV sont en passe de devenir la première cause dans les pays où la vaccination contre le rotavirus a été introduite.

Le traitement des gastro-entérites virales est symptomatique. L'élément clé face aux infections à NoV est de limiter leur transmission. La prévention des infections à NoV repose principalement sur l'application de mesures d'hygiène

des mains adéquates et la désinfection de l'environnement contaminé. Lors des épidémies de gastro-entérites aiguës, l'identification précoce des NoV par méthodes de laboratoire rapides ou de biologie moléculaire est primordiale afin de mettre en place rapidement les mesures d'hygiène permettant de limiter leur propagation. La diversité antigénique des NoV et le manque d'immunité protectrice à long terme rendent la mise au point de vaccins difficile.

Après avoir rappelé les aspects nosologiques des infections à NoV dans un précédent article (1), nous allons décrire, d'un point de vue pratique, les caractéristiques d'une épidémie de gastro-entérites à NoV observée dans un hôpital de la région liégeoise.

OBJECTIFS

Une épidémie de gastro-entérites à NoV s'est déclarée durant l'hiver 2011-2012 chez des patients hospitalisés dans trois salles d'hospitalisation d'un hôpital de la région liégeoise. L'épidémie a débuté dans les deux unités de gériatrie situées au 3^{ème} étage, et se serait ensuite rapidement propagée au 1^{er} étage, dans une unité de médecine interne.

Le premier objectif était de détecter la présence de NoV chez les patients symptomatiques, et de caractériser les souches de NoV afin de

(1) Chef de Clinique, (6) Professeur et Chef de Service, Service de Microbiologie Clinique, CHU de Liège, Liège, Belgique

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

(3) Chef de Service, Hygiène hospitalière, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.

(4) Professeur Honoraire, Liège Université, Liège, Belgique.

(5) Professeur, Chef de service, Virologie vétérinaire-Maladies virales animales, Faculté de Médecine Vétérinaire, Centre FARAH, Liège Université, Belgique.

déterminer si une même souche de NoV pouvait être impliquée aux deux étages de l'hôpital.

Le second objectif fut de tenter d'identifier la source, et d'explorer la chronologie et la propagation de l'épidémie. Dans le cas précis où une même souche de NoV serait identifiée chez des patients des deux étages différents, il y aurait lieu d'investiguer la manière dont l'épidémie pourrait s'être propagée d'un étage à l'autre.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'hôpital dans lequel l'épidémie a eu lieu est un petit hôpital régional, doté de 160 lits d'hospitalisation répartis dans un seul et même bâtiment comportant 4 étages. Les patients et le personnel soignant présentant une gastro-entérite aiguë ont fourni un échantillon de selles le plus tôt possible après le début des symptômes, afin de réaliser le diagnostic étiologique de leur tableau clinique. Les échantillons ont été envoyés au laboratoire de biologie clinique de l'hôpital concerné afin de réaliser une culture bactérienne classique.

Pour chacun de ces échantillons, un aliquote a été envoyé au laboratoire de Microbiologie Clinique du CHU de Liège afin de réaliser une recherche de NoV. La détection et la quantification des NoV des génogroupes I, II et IV ont été réalisées à l'aide d'une RT-PCR quantitative en temps réel «faite maison» (RT-qPCR) (2). Par rapport aux méthodes commerciales disponibles sur le marché, cette RT-PCR a les avantages de détecter le génogroupe IV en plus des génogroupes I et II, de différencier les génogroupes I et IV du génogroupe II, et de quantifier la charge virale de NoV présente dans les échantillons. Les NoV présents dans les échantillons des deux étages concernés ont ensuite été caractérisés par une méthode de séquençage des produits d'amplification et la comparaison à une banque de données.

Les données cliniques et épidémiologiques des patients hospitalisés dans les deux salles ont été collectées dans les dossiers médicaux.

RÉSULTATS

L'épidémie a concerné une salle de médecine interne située au 1^{er} étage, ainsi que les deux salles de gériatrie de l'hôpital, situées au 3^{ème} étage. Vingt-cinq patients hospitalisés (20 femmes et 5 hommes) et une aide-soignante présentant des symptômes de gastro-entérite aiguë ont fourni chacun un échantillon de selles.

Tableau I. Symptômes présentés par les 26 patients ayant fourni un échantillon

Symptômes	Nombre de patients	% patients
Diarrhée	26	100
Vomissements	7	27
Myalgies	4	15
Douleurs abdominales	6	23
Fièvre	7	27

Référence échantillon	NoV GII (copies/ml)
CHU 2	2,4x10 ⁵
CHU 4	3,6x10 ⁵
CHU 6	4,2x10 ⁵
CHU 7*	399
CHU 8	3,3x10 ⁵
CHU 11	1,3 x10 ⁶
CHU 14	4,5 x10 ⁶
CHU 16	2,6 x10 ⁵
CHU 17	5,5 x10 ⁵
CHU 18	1,6x10 ⁶
CHU 19	9,1 x10 ⁵
CHU 20	8,9 x10 ⁵
CHU 21	1,6 x10 ⁵
CHU 22	5,7 x10 ³
CHU 23	3,4 x10 ⁵
CHU 24	5,7 x10 ³
CHU 25	1,7 x10 ⁶

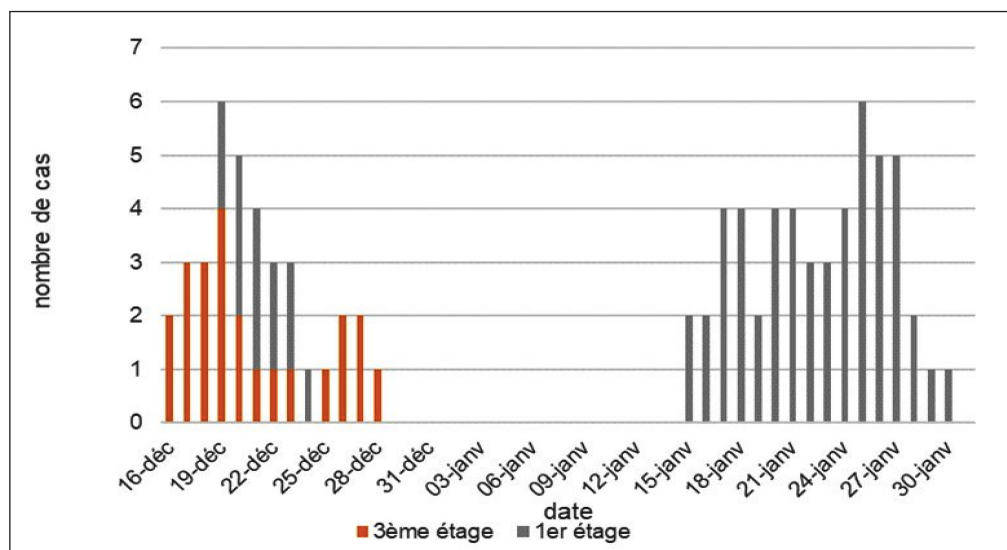
* Aide-soignante

Tableau II. Résultats de la quantification de NoV en copies génomiques/ml des 17 échantillons de patients dans lesquels la présence de NoV a été détectée

Parmi les 25 patients, 15 étaient hospitalisés au 1^{er} et 10 au 3^{ème} étage de l'hôpital. L'âge des 26 personnes s'étendait de 54 à 98 ans, avec une moyenne de 74,5 ans. Leurs symptômes et signes cliniques sont repris dans le **Tableau I**.

Les cultures bactériennes réalisées sur tous les échantillons se sont avérées négatives. La présence de NoV a été détectée chez 11 des 15 patients du 1^{er} et 5 des 10 du 3^{ème} étage, ainsi que chez l'aide-soignante, soit au total chez 17 (65,4 %) des 26 personnes prélevées. Toutes les souches de NoV détectées appartenaient au génogroupe II.

La charge virale de NoV quantifiée chez les 16 patients hospitalisés par RT-qPCR variait entre 5,7 x10⁵ et 4,5 x10⁶ copies génomiques de NoV/ml. Chez l'aide-soignante, la charge virale de NoV était de 399 copies génomiques/ml (**Tableau II**). Un séquençage complet a été réalisé sur deux échantillons de patients en provenance des deux salles, sélectionnés sur base d'une charge virale élevée. Une même souche NoV, du génotype GII.4 variant 2010, a été mise en évidence dans ces deux échantillons portant les références CHU 4 et CHU 14, provenant de patients hospitalisés respectivement au troisième et au premier étage.

Figure 1. Chronologie de l'épidémie à norovirus

Il est intéressant de retracer la chronologie de l'épidémie de NoV. Celle-ci a débuté le 16 décembre 2011 au 3^{ème} étage, et s'est ensuite rapidement propagée aux patients du 1^{er} étage (Figure 1). Un comité exceptionnel d'hygiène s'est tenu le 20 décembre, et des mesures préventives basées sur les recommandations de l'HICPAC («Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee», Etats-Unis) publiées en été 2011 ont été mises en place afin de limiter l'extension de l'épidémie (Tableau III) (3). Des patients, mais également des membres du personnel de l'hôpital, ont été infectés. Une aide-soignante qui travaillait dans les 2 étages a présenté des signes de gastro-entérite aiguë le 19 décembre. L'épidémie s'est terminée le 28 décembre, pour recommencer le 14 janvier. Seuls les patients de la salle du 1^{er} étage ont été concernés lors de cette seconde vague épidémique, qui a duré 16 jours.

DISCUSSION

L'épidémie a eu lieu durant l'hiver 2011-2012. A ce moment, la détection des NoV n'était ni demandée, ni réalisée en routine, l'analyse se faisant principalement par RT-PCR à l'aide de méthodes coûteuses et chronophages, disponibles dans les gros laboratoires de type universitaire. Ces tests de biologie moléculaire étaient inadaptés à la réalisation au coup par coup d'analyses sur des échantillons isolés. Les souches de NoV caractérisées lors de cette épidémie appartiennent au génotype GII.4, ce qui n'est pas surprenant étant donné que ce génotype est responsable de la majorité des épidémies à NoV (1).

L'aide-soignante travaillait aux deux étages. Elle a présenté une gastro-entérite aiguë mi-décembre, et a fourni un échantillon le 19

Tableau III. Mesures de prévention des épidémies nosocomiales à NoV. Adapté de MacCannel et coll, 2011

Eléments clés pour limiter la transmission des NoV lors d'une épidémie nosocomiale

- **Identifier rapidement les cas suspects** de GE à NoV, informer l'Hygiène hospitalière et le laboratoire de Microbiologie
- **Prélever et envoyer rapidement** les échantillons au laboratoire pour confirmer la présence de NoV
- En l'indisponibilité d'un résultat de laboratoire rapide, utiliser les **critères de Kaplan**
- **Renforcer l'hygiène des mains**
- Appliquer les **mesures additionnelles d'hygiène** (précautions de contact, gouttelettes si nécessaire, isoler/cohorter les patients infectés)
- **Nettoyer et désinfecter** l'environnement à l'aide de produits actifs contre les NoV
- **Restreindre les déplacements** des patients, et limiter les visites
- **Personnel essentiellement dédié** à la salle où a lieu l'épidémie
- **Eviction du personnel infecté** durant 48h après la fin des symptômes

décembre, dans lequel une faible charge virale de NoV a été détectée. Cette faible quantité de virus peut être expliquée par le délai entre le début des symptômes et l'échantillonnage. Cette date correspond au moment auquel l'épidémie s'est propagée dans la salle du 1^{er} étage. Il est donc probable que cette personne soit à l'origine de la transmission du virus d'une salle à l'autre. Pour le confirmer, l'obtention de la séquence complète de la souche de NoV identifiée chez cette patiente aurait été nécessaire, ce qui n'a pas pu être réalisé en totalité.

L'origine de l'épidémie n'a pas été élucidée. Aucun des deux patients infectés en date du 16 décembre ne présentait de gastro-entérite lors de son admission à l'hôpital, et aucun cas de diarrhée n'a été relevé chez les malades ou chez le personnel dans les jours qui ont précédé l'épidémie. L'identification d'une même souche de NoV indique qu'il s'agit de la même épidémie qui s'est étendue du troisième au premier étage, vraisemblablement suite aux mouvements du personnel soignant commun y travaillant.

Deux vagues ont été observées lors de cette épidémie. Plusieurs hypothèses peuvent être émises afin d'expliquer la reprise de l'épidémie. Comme l'excrétion des NoV par les personnes âgées peut perdurer durant plusieurs semaines après la rémission des symptômes, ces patients peuvent transmettre le virus à d'autres patients. Il est également envisageable, étant donné la surcharge de travail engendrée par l'épidémie pour le personnel d'entretien et la résistance des NoV dans l'environnement, que des virions aient persisté sur les surfaces contaminées, à l'origine d'une transmission indirecte des NoV. Une autre hypothèse est l'infection d'un patient par contact direct (ou indirect) avec un visiteur infecté. Cette deuxième hypothèse est d'autant plus soutenue que la prévalence de NoV dans la population générale était élevée à cette période de l'année.

Le nombre de patients atteints a diminué au fil du temps, il est intéressant d'observer une diminution du nombre de cas à partir du 21 décembre, date à laquelle le comité d'hygiène a mis en place les mesures visant à limiter la transmission virale, et de constater que l'épidémie fut relativement rapidement maîtrisée.

CONCLUSION

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

des mesures préventives, essentielles pour limiter l'ampleur des épidémies.

Comme nous avons pu le constater lors de cette épidémie, la collaboration entre les différents intervenants, que ce soit au niveau médical et paramédical, l'équipe d'hygiène hospitalière et le laboratoire de microbiologie, sans oublier le personnel d'entretien, est essentielle afin de limiter la propagation de l'épidémie. L'excrétion parfois prolongée des NoV après un épisode infectieux est une notion importante dont il conviendrait de tenir compte, en raison de son impact sur la propagation des virus. Grâce à une meilleure connaissance des NoV et à une vigilance accrue du personnel, l'hôpital n'a, à ce jour, plus été confronté à une épidémie de ce type.

Il faut insister sur l'importance d'inclure la recherche de NoV dans le diagnostic différentiel d'une épidémie de gastro-entérites aiguës, mais également devant un tableau de diarrhée prolongée chez un patient fragilisé par un état d'immunosuppression ou un âge avancé. Bien que la méthode diagnostique de référence reste la détection génomique du virus par RT-PCR dans les matières fécales, une détection des antigènes viraux peut également être réalisée par une méthode immunologique rapide lorsque le prélèvement contient une charge élevée en virus, comme c'est le cas lors des gastro-entérites aiguës. Dans le contexte d'épidémies de gastro-entérites aiguës, les performances de ces tests en font une méthode de diagnostic rapide et efficace pour la mise en place précoce de mesures prophylactiques. Ce diagnostic étiologique devrait toutefois être complété, idéalement, par un génotypage des souches.

BIBLIOGRAPHIE

1. Huynen P, Mauroy A, Melin P, Thiry E.— Les norovirus, ces entéropathogènes épidémiques mondiaux méconnus. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 41-46.
2. Stals A, Baert L, Botteldorn N, et al.— Multiplex real-time RT-PCR for simultaneous detection of GI/GII Noroviruses and murine norovirus. *J Virol Methods*, 2009, **161**, 247-253.
3. MacCannell T, Umscheid CA, Agarwal RK, et al.— Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee-HICPAC. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011, **32**, 939-69.

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

Email : p.huynen@chuliege.be