



HAL
open science

Gastro-entérites virales infantiles

Hélène Auloge

► **To cite this version:**

| Hélène Auloge. Gastro-entérites virales infantiles. Sciences pharmaceutiques. 2001. hal-01733895

HAL Id: hal-01733895

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733895>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2001

FACULTE DE PHARMACIE



GASTRO-ENTERITES VIRALES INFANTILES

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 05 septembre 2001

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Hélène AULOGE

Membres du jury

Président : M. Louis SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : Mme Monique DURAND, Président du Conseil Régional de l'Ordre des
Pharmaciens de Lorraine
M. Christophe GANTZER, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Jean-Paul MERLIN, Pédiatre – CHR Metz-Thionville, hôpital Bel-Air

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 058658 0

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2001

FACULTE DE PHARMACIE

DB 25436



GASTRO-ENTERITES VIRALES INFANTILES

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 05 septembre 2001

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Hélène AULOGE

Membres du jury

Président : M. Louis SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : Mme Monique DURAND, Président du Conseil Régional de l'Ordre des
Pharmaciens de Lorraine
M. Christophe GANTZER, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Jean-Paul MERLIN, Pédiatre – CHR Metz-Thionville, hôpital Bel-Air

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE

Vice Doyen : Mme Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. LECTARD Pierre

M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M. ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M. BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mle BATT Anne Marie	Toxicologie
M. BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M. BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mle GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M. HENRY Max	Biologie végétale
M. HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M. JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M. LABRUDE Pierre	Physiologie
M. LALLOZ Lucien	Chimie organique
M. LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M. MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M. MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M. MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M. MORTIER François	Pharmacognosie
M. NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M. REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M. SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M. SIEST Gérard	Chimie Biologique
M. SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M. VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M. BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M. CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M. CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M. CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M. COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M. COULON Joël	Biochimie
M. DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M. DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M. FERRARI Luc	Biochimie
Mle FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M. GANTZER Christophe	Virologie
M. GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M. HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle IMBS Marie André	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M. JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M. MENU Patrick	Physiologie
M. MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M. NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme PAULUS Francine	Informatique
Mme PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme PICHON Virginie	Biophysique
Mme POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M. VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M. DANGIEN Bernard	Botanique
Mme MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme PAVIS Annie	Parasitologie
M. TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève	Pratiques officinales
----------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe	Anglais
-----------------------	---------

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



A notre Président et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur L. SCHWARTZBROD,

Professeur de Virologie et d'Immunologie,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université Henri Poincaré, Nancy I.

Merci pour votre enseignement, dont nous avons bénéficié au cours de nos études.

Merci de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse.

Merci pour vos encouragements et vos conseils.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect.

A notre juge,
Monsieur J.-P. MERLIN,
Docteur en Pédiatrie,
Praticien hospitalier au CHR Metz-Thionville, Hôpital Bel-Air.

Merci pour votre accueil et votre disponibilité.
Que ce travail soit le témoignage de notre profonde estime.

A notre juge,
Madame M. DURAND,
Docteur en Pharmacie,
Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine.

Merci pour votre soutien et votre professionnalisme.
Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance.

Merci au Docteur GANTZER.
Merci aux Docteurs BAUDIN, DELAMARRE et SCHNEIDER pour leur accueil.

A mes parents pour leur tendresse, leur patience et leur soutien.

A Renaud pour son aide précieuse et ses encouragements.

A mes sœurs pour leur gentillesse et leur soutien.

A ma grand-mère.

A la mémoire de mes grands-parents.

A toute ma famille.

A mes amis.



INTRODUCTION	1
I. VIRUS RESPONSABLES DE GASTRO-ENTERITES	3
I.1. Rotavirus	3
<u>I.1.1. Structure</u>	3
<i>I.1.1.1. La capside</i>	4
<i>I.1.1.2. Le génome</i>	5
<u>I.1.2. Réplication</u>	7
<u>I.1.3. Classification antigénique</u>	9
<u>I.1.4. Immunité</u>	10
<u>I.1.5. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur</u>	11
<u>I.1.6. Culture</u>	11
I.2. Adénovirus	12
<u>I.2.1. Structure</u>	12
<u>I.2.2. Interactions avec les cellules-cibles</u>	13
<u>I.2.3. Classification antigénique</u>	14
<u>I.2.4. Immunité</u>	15
<u>I.2.5. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur</u>	15
<u>I.2.6. Culture</u>	15
I.3. Astrovirus	16
<u>I.3.1. Structure</u>	16
<u>I.3.2. Classification antigénique</u>	17
<u>I.3.3. Immunité</u>	17
<u>I.3.4. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur</u>	18
<u>I.3.5. Culture</u>	18
I.4. Caliciviridae	18
<u>I.4.1. Norwalk-Like viruses</u>	20
<i>I.4.1.1. Structure</i>	20
<i>I.4.1.2. Classification génétique et antigénique</i>	21
<i>I.4.1.3. Immunité</i>	22
<i>I.4.1.4. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur</i>	23
<u>I.4.2. Sapporo-Like viruses</u>	24
<u>I.4.2.1. Structure</u>	24
<u>I.4.2.2. Classification génétique et antigénique</u>	25
<u>I.4.2.3. Immunité</u>	25
<u>I.4.2.4. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur</u>	25

II. CLINIQUE	26
II.1. Gastro-entérite à <i>Rotavirus</i>	28
II.2. Gastro-entérite à <i>Adénovirus</i> entériques	29
II.3. Gastro-entérite à <i>Astrovirus</i>	29
II.4. Gastro-entérite à <i>Calicivirus</i>	30
<u>II.4.1. Gastro-entérite à NLVs</u>	30
<u>II.4.2. Gastro-entérite à SLVs</u>	30
III. PHYSIOPATHOLOGIE	32
III.1. Cible intestinale	32
<u>III.1.1. Mécanisme hypothétique d'infection des entérocytes par les <i>Rotavirus</i></u>	33
<u>III.1.2. Mécanisme intestinal de la diarrhée</u>	36
<u>III.1.2.1. Physiologie cellulaire</u>	36
<u>III.1.2.2. Diarrhée à <i>Rotavirus</i></u>	38
<u>III.1.3. Mécanisme de la déshydratation</u>	39
IV. EPIDEMIOLOGIE	41
IV.1. Modes de transmission	43
<u>IV.1.1. Les différentes voies de contamination</u>	43
<u>IV.1.2. Infections nosocomiales</u>	46
<u>IV.1.2.1. Définitions</u>	46
<u>IV.1.2.2. Infections nosocomiales intestinales virales</u>	48
IV.2. Incidence saisonnière	50
IV.3. Surveillance épidémiologique	51
<u>IV.3.1. En France</u>	51
<u>IV.3.2. Dans le monde</u>	54
IV.4. Mortalité	55
V. ETUDE DE L'INCIDENCE DES GASTRO-ENTERITES AIGUES VIRALES DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE DE L'HOPITAL BEL-AIR DE THIONVILLE (57)	57
V.1. Objectifs	57
V.2. Matériel et méthodes	58
V.3. Résultats	58
<u>V.3.1. Caractéristiques des cas de GEA virales observés</u>	58
<u>V.3.2. Déshydratation et perfusion</u>	61
<u>V.3.3. Infections nosocomiales</u>	63

VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	65
VI.1. Prélèvement de selles	65
VI.2. Visualisation par microscopie électronique	66
<u>VI.2.1. Microscopie électronique (ME)</u>	66
<u>VI.2.2. Immunomicroscopie électronique (IME)</u>	66
VI.3. Recherche des antigènes viraux	66
<u>VI.3.1. Immunofluorescence</u>	67
<u>VI.3.2. RIA (Radio-Immuno-Assay)</u>	67
<u>VI.3.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)</u>	67
<u>VI.3.4. Immunochromatographie</u>	68
<u>VI.3.5. Agglutination de particules de latex sensibilisées</u>	70
VI.4. Recherche de génome viral	71
<u>VI.4.1 Electrophorèse en gel de polyacrylamide (PAGE)</u>	71
<u>VI.4.2. Hybridation moléculaire</u>	72
<u>VI.4.3. Amplification génique (polymerase chain reaction ou PCR)</u>	72
VII. THERAPEUTIQUE	74
VII.1. La réhydratation	75
<u>VII.1.1. Les solutions de réhydratation orale (SRO)</u>	75
<u>VII.1.2. La voie veineuse</u>	79
<u>VII.1.3. Surveillance</u>	79
VII.2. La réalimentation	80
<u>VII.2.1. Chez les enfants de plus de 6 mois</u>	81
<u>VII.2.2. Chez les enfants de moins de 6 mois</u>	82
<u>VII.2.3. Chez les enfants de moins de 3 mois</u>	82
VII.3. Thérapeutiques adjuvantes	83
<u>VII.3.1. Les médicaments "traditionnels"</u>	83
<u>VII.3.2. Prébiotiques et probiotiques</u>	84
VIII. PROPHYLAXIE	87
VIII.1. Règles d'hygiène classiques	87
VIII.2. Règles d'hygiène en milieu hospitalier: prévention des infections nosocomiales	88
<u>VIII.2.1. Exemple des mesures préconisées par l'unité d'hygiène hospitalière du CHR Metz-Thionville (57)</u>	89
<u>VIII.2.2. Cas particulier des services pédiatriques</u>	91
VIII.3. Les difficultés à l'élaboration d'un vaccin	92
VIII.4. Immunisation passive	93

CONCLUSION

95

BIBLIOGRAPHIE

96



INTRODUCTION

Les virus sont reconnus comme les premiers agents responsables de gastro-entérites à travers le monde, en particulier chez l'enfant. Si les *Rotavirus* sont classiquement associés à cette étiologie, l'incidence des *Caliciviridae* (*Norwalk-like viruses* et *Sapporo-like viruses*), des *Adénovirus* entériques et des *Astrovirus* est moins présente dans les esprits. Ces virus, jusqu'ici peu connus, sont l'objet d'importants travaux de recherche, notamment en épidémiologie moléculaire.

L'enjeu de l'approfondissement des connaissances dans le domaine des agents pathogènes responsables de gastro-entérites infantiles, en particulier épidémiques, est de taille. En effet, nombre d'enfants décèdent encore chaque année de diarrhée aiguë, notamment dans les pays en voie de développement. La malnutrition, la déficience de l'hygiène individuelle et collective ou la sous-utilisation des solutés de réhydratation orale sont autant de facteurs qui concourent à la gravité de l'expression clinique des gastro-entérites virales infantiles dans ces pays. Dans les pays industrialisés, de telles épidémies sont plutôt le fait du développement lui-même, par l'intermédiaire des collectivités notamment (crèches, cantines, hôpitaux ...).

Notre travail a pour objet de faire le point sur les principaux virus à l'origine de gastro-entérites virales infantiles et leur importance épidémiologique, ainsi que sur les recommandations en terme de traitement et de prophylaxie.

Notre étude est divisée en huit chapitres : le premier concerne les principaux virus mis en cause dans des cas sporadiques et des épidémies:

- *Rotavirus*,
- *Adénovirus* entériques,
- *Astrovirus*,
- *Calicivirus* : *Norwalk-like* et *Sapporo-like viruses*

Pour chacun de ces virus, nous étudions la structure, la classification antigénique, l'immunité provoquée, la résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur et enfin le mode de détection.

Les chapitres suivants sont consacrés à l'étude du tableau clinique associé à chacun de ces virus et au mécanisme physiopathologique à l'origine de la diarrhée et de la réhydratation. Nous abordons ensuite l'épidémiologie des gastro-entérites virales infantiles, avec une étude d'incidence à l'hôpital Bel-Air de Thionville (CHR Metz-Thionville, Moselle), et les techniques de diagnostic en laboratoires de ville et hospitaliers.

Nous terminons ce travail par deux chapitres consacrés respectivement au traitement et à la prophylaxie des gastro-entérites virales infantiles, en insistant particulièrement sur l'importance de la réhydratation orale et les règles de sa bonne conduite.

Notre objectif est de sensibiliser le pharmacien d'officine à l'importance des virus comme étiologie des gastro-entérites infantiles, et de lui offrir une synthèse des connaissances actuellement disponibles à ce sujet afin d'optimiser ses conseils auprès des parents d'enfants présentant des symptômes cliniques évocateurs.

I. VIRUS RESPONSABLES DE GASTRO-ENTERITES

Depuis les années 1970, les virus ont été reconnus comme d'importants facteurs étiologiques des gastro-entérites, en particulier grâce à l'introduction de la microscopie électronique (ME) qui a permis leur isolement dans des échantillons de selles de malades atteints de gastro-entérite aiguë.

Nous aborderons l'un après l'autre les principaux virus responsables de gastro-entérites chez l'enfant. Nous détaillerons plus particulièrement le cycle de réplication des *Rotavirus*, qui sont les virus les mieux connus.

I.1. Rotavirus

Le genre *Rotavirus* appartient à la famille des *Reoviridae*. Le terme latin -rota- a été choisi en raison de la ressemblance entre le virus observé en ME et une roue.

De nombreuses espèces animales sont infectées par des *Rotavirus* distincts des *Rotavirus* humains. Cette pathologie vétérinaire présente un intérêt comme modèle expérimental et vaccinal.

I.1.1. Structure

Les *Rotavirus* mesurent en moyenne 75 nm de diamètre. Il s'agit de virus nus, à capsidie icosaédrique double et à symétrie cubique.

Le génome des *Rotavirus* comprend 11 segments d'ARN double brin et environ 18000 paires de bases. Chaque segment code pour une protéine virale : on dénombre 6 protéines de structure (VP = viral protein) et 5 protéines fonctionnelles (NSP = non structural protein).

1.1.1.1. La capside

Les protéines de la capside sont organisées en triple couche, comme le montre la figure n°1, et on dénombre 132 capsomères.

- Protéines internes: VP1, VP2 et VP3

VP1 est une polymérase.

VP3 possède une activité de guanylyltransférase.

- Couche intermédiaire constituée d'une seule protéine: VP6

VP6 est une protéine très stable qui forme spontanément des trimères. Elle interagit avec les protéines internes VP2 ainsi qu'avec les protéines externes VP4 et VP7, ce qui lui confère un rôle majeur au niveau de la structure des virions.

- Protéines externes: VP4 et VP7

VP7 s'organise également en trimères qui interagissent avec les VP6. Elle est responsable de la cohésion de la capside externe par un mécanisme faisant intervenir les ions calcium. Elle forme des oligomères avec VP4 et NSP4 dans les cellules infectées.

VP4, organisé en dimères, forme soixante spicules de 12 nm de long qui sont présents à la surface de la capside externe (d'où la comparaison à une roue) et s'enfoncent de 9 nm à l'intérieur de la capside. Ces spicules pourraient être nécessaires à la stabilisation des interactions entre les protéines VP6 et VP7 et au maintien de la structure entre capsid interne et externe.

VP4 constitue le facteur d'hémagglutination et serait également le facteur d'attachement cellulaire.

VP4 est clivée en VP5 et VP8 en présence de trypsine, ce qui augmente le pouvoir infectieux du virus. Elle active en effet un stade précoce du mécanisme de réplication, qui pourrait être déclenché par l'une ou les deux régions terminales générées par cette coupure ou par une modification de la

conformation des produits générés. Ce clivage augmente également la pénétration du virus à l'intérieur de la cellule.

Ces protéines possèdent donc entre elles une très forte affinité, ce qui est en accord avec un mécanisme d'autoassemblage (ESTES, 1996).

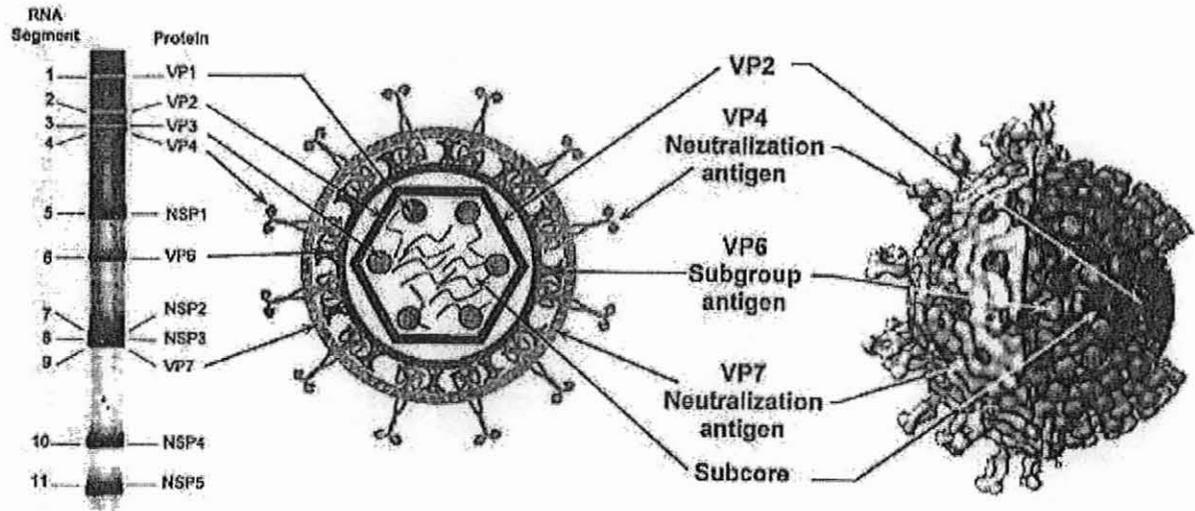


Figure n°1 : Structure tridimensionnelle des particules de *Rotavirus* et attribution des gènes codants. A gauche: un profil électrophorétique en gel de polyacrylamide montre les 11 segments d'ARN qui composent le génome des *Rotavirus* (souche A:Si:SA11) et les protéines codées par chacun de ces gènes. Au centre; représentation schématique d'une particule virale complète. Les protéines des différentes couches sont indiquées. A droite: structure tridimensionnelle d'une particule virale complète, dans laquelle une partie des couches externe et intermédiaire a été retirée pour montrer la couche interne. Cette structure a été réalisée à partir d'images obtenues par microscopie électronique. (D'après ESTES, 1996)

Le core lui-même ne mesure que 44 nm de diamètre. 132 canaux mettent en liaison la surface externe avec le core, dont soixante naissant au pied de chacune des spicules de la capsid. Le rôle de ces canaux n'a pas encore été élucidé mais ils pourraient participer à l'entrée de métabolites requis pour les phénomènes de transcription ainsi qu'à la sortie des transcrits en cours de production pour poursuivre le processus de réplication.

1.1.1.2. Le génome

Le génome est à polarité négative et n'est donc pas infectieux par lui-même : l'intervention d'une ARN-polymérase d'origine virale (VP1) est nécessaire à la transcription de chaque segment en ARN_m.

Les séquences de gènes des *Rotavirus* sont riches en base adénine et uracile (58 à 67%).

Chaque segment d'ARN commence par une coiffe guanylate à son extrémité 5', suivie par un jeu de séquences conservées entre les différentes souches. Elles font partie de séquences non codantes. Une phase de lecture ouverte ORF (Open Reading Frame) code ensuite pour la production d'une protéine virale et se termine par un codon stop. Certains gènes semblent potentiellement bicistroniques. Enfin un autre jeu de séquences non codantes à l'extrémité 3' finit par une succession de séquences conservées entre les différentes souches et par une base cytosine (figure n°2).

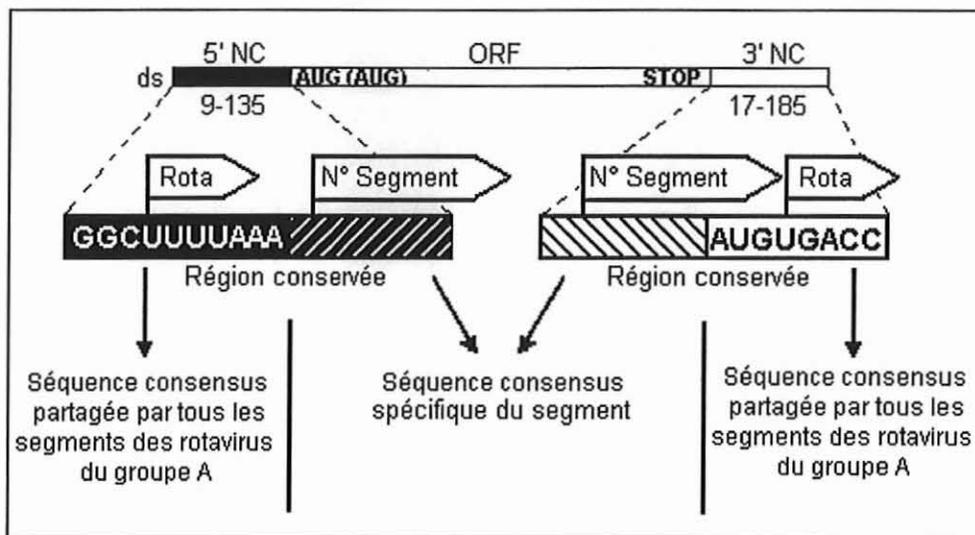


Figure n°2 : Organisation des segments d'ARN génomique des *Rotavirus* du groupe A. (D'après GAULT, 1998)

La longueur des séquences 3' et 5' non codantes varie selon les différents gènes.

Tous les gènes séquencés possèdent au moins une séquence ORF après le premier codon d'initiation.

La conservation très forte entre les différentes souches des séquences terminales non codantes suggère qu'elles contiennent des signaux d'importance pour les mécanismes de transcription, de transport de l'ARN, de réplication ou d'assemblage des segments du génome viral.

Les *Rotavirus* présentent une grande diversité antigénique et génotypique, que l'on retrouve au niveau des études épidémiologiques. Les mécanismes génétiques à l'origine de cette variabilité sont les mutations ponctuelles (retrouvées chez la plupart des virus à ARN), les réassortiments génétiques (liés à la segmentation du génome), et les réarrangements génomiques, mécanisme rare mis en évidence lors des infections chroniques chez les enfants immunodéprimés.

1.1.2. Réplication

La majorité des informations détenues à ce jour concernant la réplication des *Rotavirus* se base sur des données concernant le groupe A (plus facile à cultiver in vitro).

La réplication des *Rotavirus* est cytoplasmique. Elle se décompose en cinq étapes: la fixation des virus à la surface des cellules cibles, la pénétration des particules virales et leur décapsidation, la transcription et la réplication des ARN viraux, l'assemblage des virions et enfin la libération des particules virales néoformées (<http://multimania.com/rotavirus/replic.htm>).

Les étapes de fixation et de pénétration des particules virales au niveau des entérocytes ainsi que leur libération seront envisagées dans la description du mécanisme physiopathologique des infections à *Rotavirus*.

Dans le cytoplasme, la perte de la capsid externe entraîne l'activation de VP1, l'ARN-polymérase virale. Les transcripts sont des brins d'ARN positifs synthétisés à partir des brins d'ARN génomiques négatifs. Ils sont coiffés en 5' grâce à l'activité guanylyltransférase de VP3, et la présence d'ATP serait nécessaire aux étapes d'initiation ou d'élongation.

Les brins d'ARN positifs néosynthétisés ainsi que les brins préexistants servent de matrice à la synthèse des brins négatifs. Les ARN double brin sont synthétisés au sein de particules virales en formation.

L'assemblage des particules virales se produit dans des régions particulières du cytoplasme, denses aux électrons, appelées viroplasmies, dont la formation dépend probablement des protéines NSP2 et NSP5. Les particules à double capsidie résulteraient de l'addition de VP2 et VP6 au précore formé par VP1, VP3, NSP2, NSP3 et NSP5.

NSP4 aurait le rôle de récepteur des particules virales double couche, et participerait à leur bourgeonnement à travers la membrane du réticulum endoplasmique (RE) en interaction avec VP6. Les particules virales en cours de maturation présentent donc une enveloppe transitoire, qui est perdue au cours des mouvements vers l'intérieur du réticulum, remplacée par une mince couche de protéines et enfin par la capsidie externe des virions matures. A ce niveau, NSP4 pourrait être impliquée, cette fois-ci par son activité déstabilisatrice de membrane.

Les particules virales qui ont perdu leur enveloppe transitoire et ont acquis leur capsidie externe définitive deviennent infectieuses. Ce double mécanisme serait étroitement dépendant à la fois d'une concentration en calcium élevée dans le RE et de la glycosylation de NSP4 (MICHELANGELI et al., 1995).

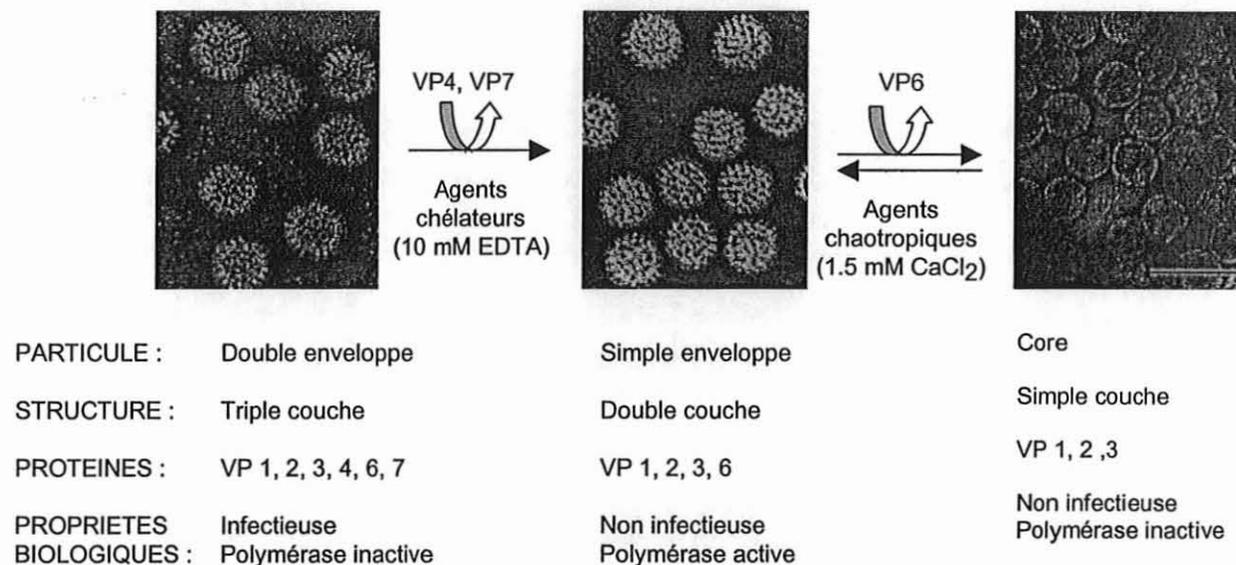


Figure n°3 : Propriétés structurales et biologiques des particules de *Rotavirus*. La microscopie électronique montre des particules virales triple-couche, double-couche et des coeurs observés après traitement par du molybdate d'ammonium (1%). Les particules double-couche et les coeurs peuvent être produits par dégradation séquentielle des particules triple-couche infectieuses, comme le montre la figure. Le trait représente 100 nm. (D'après ESTES, 1996)

Les agents chélateurs de calcium (EDTA) font perdre au *Rotavirus* son pouvoir infectieux en supprimant la capsid externe, comme le montre la figure n°3. La liaison avec les ions calcium se ferait au niveau de sites spécifiques présents sur les protéines VP7.

I.1.3. Classification antigénique

Les *Rotavirus* sont divisés en 6 sérogroupes (de A à F) à partir de VP6, qui porte les structures antigéniques de groupe et de sous-groupe. Chez l'homme, on rencontre des infections provoquées par les *Rotavirus* des groupes A, B ou C (tableau n°1), les groupes A et C étant en particulier associés à la pathologie infantile. Parmi les *Rotavirus* humains du groupe A, deux sous-groupes antigéniques sont distingués (notés I et II).

Groupe A	Sous-groupe (profil ARN)**	Sérotype G	Sérotype [génotype] P
Souches majoritaires Répartition ubiquitaire (83 à 95 % des isolats)	II (L)	1 (53 %)* 3 (5,4 %) 4 (14,3 %)	1A [8]
	I (C)	2 (10,7 %)	1B [4]
Souches néonatales Europe, Australie, Amérique	I (C)	1 3 4	2A [6]
		2	
Inde	II (L)	9	8 [11]
	I (L)	10	
Souches rares ou localisées	II (L)	1	3 [9]
	I (L)	3	3 [9]
	I (L)	3	5 [3]
	I (L)	6	[14]
	I (SC)	8	4 [10]
	I/II (L)	8	[14]
	II (L)	9	1A [8]
	I (L)	10	[14]
	I (L)	12	1B [4]
Groupe B	Responsable d'épidémies de gastro-entérites touchant les adultes en Chine, similitudes moléculaires avec les rotavirus du groupe B infectant le rat		
Groupe C	Isolement sporadique sur tous les continents Importance médicale à préciser		
* fréquence relative - ** L : long, C : court, SC : super court			

Tableau n°1 : Classification des *Rotavirus* humains. (D'après GENTSCH et al., 1996)

VP4 et VP7 déterminent les anticorps neutralisants, spécifiques de type.

A partir de VP7, protéine la plus immunogène de la capside externe, sont déterminés 14 sérotypes G (G pour glycosylés), dont 10 sont rencontrés en pathologie humaine. Seuls les sérotypes G1 à G4 sont retrouvés avec une importance significative.

A partir de VP4, sont déterminés 20 sérotypes P (P pour sensibles à la protéase), dont 9 sont rencontrés en pathologie humaine. Beaucoup d'études ont montré que plusieurs sérotypes de *Rotavirus* co-circulent dans une communauté à un moment donné, bien qu'un type prédomine habituellement. 60% des souches humaines appartiennent au type G1.

I.1.4. Immunité

Il a longtemps été admis que les anticorps anti-VP4 et anti-VP7 étaient les anticorps protecteurs. Une étude de TAMINIAU (1998) effectuée chez l'animal a démontré que l'immunité envers les infections à *Rotavirus* ne serait pas corrélée à l'activité neutralisante de ces anticorps mais qu'elle nécessiterait la production d'IgA anti-VP6 et leur passage depuis la lamina propria vers l'intérieur des entérocytes. D'autres enquêtes, sérologiques, révèlent l'absence de rôle protecteur des immunoglobulines G (IgG) sériques alors que les IgA sécrétoires limiteraient l'expression clinique de l'infection (NICAND et al., 1998).

Les études de séroconversion montrent qu'à l'âge de 3 ans, 80% des enfants possèdent des anticorps dirigés contre les *Rotavirus* (DENIS et al., 1997). Dans les pays en voie de développement, ce taux dépasse 95% chez les enfants âgés de 1 an (NICAND et al., 1998)

Ce taux élevé s'explique par la fréquence des infections. Ces anticorps n'assurent pas une protection totale contre les réinfections avec des souches différentes mais les atténueraient peut-être.

La protection offerte par l'alimentation du nourrisson au sein serait vraisemblablement en lien avec les taux d'anticorps anti-VP4 et anti-VP7. Les IgA

sécrétoires anti-*Rotavirus* retrouvés dans le lait maternel persisteraient 4 à 6 mois après la naissance (TAMINIAU, 1998).

I.1.5. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur

De manière générale, les *Rotavirus* sont très résistants :

- Insensibles aux solvants des lipides et aux enzymes digestives, les particules virales survivent très bien dans le milieu extérieur. Le pouvoir infectieux serait même accru par la trypsine et d'autres enzymes protéolytiques, malgré une légère perte de titre (BAJOLET et CHIPPAUX-HYPPOLITE, 1998).
- Les détergents non ioniques augmenteraient eux aussi le pouvoir infectieux des *Rotavirus* en disloquant les agrégats.
- Ils restent stables 24 heures à température ambiante, une heure à 37°C, mais sont détruits après 30 minutes à 50°C.
- Les agents chélateurs du calcium, type EDTA, agissent sur la capsid externe et réduisent leur pouvoir infectieux.
- L'alcool à 95° ainsi que les produits chlorés et le formaldéhyde dégradent très rapidement les *Rotavirus*. L'alcool à 95°, qui agit sur la capsid externe, est peut-être l'agent le plus efficace.
- Ils résistent à des pH compris entre 3 et 9, mais sont rapidement inactivés à un pH compris entre 1,8 et 2,1 (pH de l'estomac). Il faut savoir que les aliments protègent les *Rotavirus* de l'action du pH gastrique en augmentant ce dernier.

I.1.6. Culture

La plupart des *Rotavirus* sont difficiles à cultiver in vitro (en particulier les *Rotavirus* de groupe non-A), ce qui a rendu leur étude délicate.

Les premiers *Rotavirus* adaptés en culture cellulaire ont été la souche simienne SA11 et une souche bovine NCDV.

Leur culture est néanmoins facilitée par l'ajout de protéases au milieu, qui permettent le clivage de VP4 et donc l'augmentation du pouvoir infectieux. Elle peut être réalisée sur un milieu contenant de la trypsine, avec des cellules épithéliales intestinales ou rénales (par exemple cellules de rein de singe en lignée établie MA104).

L'effet cytopathogène (ECP) est peu caractéristique. La multiplication est mise en évidence par immunofluorescence après 48 heures d'incubation à 37°C et fixation des cellules à l'alcool-acétone.

Les difficultés de culture expliquent le recours à l'analyse moléculaire: la reconnaissance d'électrophorétypes, profils de migration des segments d'ARN par électrophorèse en gel de polyacrylamide, a permis de caractériser les souches et de les comparer. Les classifications basées sur l'électrophorétype ont déjà dénombré près de 30 souches humaines différentes.

I.2. Adénovirus

Les *Adénovirus* font partie de la famille des *Adenoviridae*, qui comprend les genres *Mastadenovirus* (qui infectent les mammifères) et *Aviadenovirus* (qui infectent les oiseaux). Parmi les *Mastadenovirus*, 47 sérotypes humains sont dénombrés : les *Adénovirus* entériques correspondent aux sérotypes 40 et 41.

I.2.1. Structure

Les *Adénovirus* sont des virus nus, de 80 à 110 nm de diamètre. Ils présentent une capsidie icosaédrique à 252 capsomères et une symétrie cubique. Les pentons situés à chacun des 12 sommets de l'icosaèdre sont prolongés par une fibre elle-même terminée par une sphère à propriété hémagglutinante par l'intermédiaire de laquelle le virus se fixe sur les hématies. Ce pouvoir

hémagglutinant a donné lieu à une classification en 4 types caractérisés par la nature des hématies agglutinées (singe ou rat) et le degré d'hémagglutination (totale ou partielle).

Onze protéines virales ont été mises en évidence:

- la capsid du virion est formée de 7 polypeptides,
- le core comprend 4 protéines virales et le génome constitué d'ADN bicaténaire

Le polypeptide VII jouerait le rôle d'histone autour de laquelle s'enroule l'ADN viral (figure n°4).

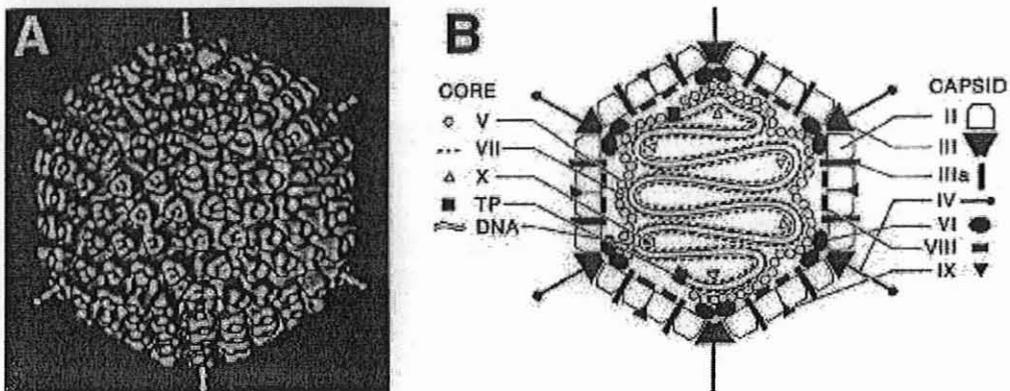


Figure 4 : Modèles d'Adénovirus. A : image tridimensionnelle d'une particule d'Adénovirus. B : section schématique d'une particule d'Adénovirus. (D'après SHENK, 1996)

1.2.2. Interactions avec les cellules-cibles

Le rôle de facteur d'attachement cellulaire serait joué par la protéine-fibre qui part de la base de chaque penton de la capsid. Les *Adénovirus* entériques ont la particularité de coder deux fibres différentes.

Un deuxième facteur d'attachement pourrait être nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule : la base du penton se lie avec des protéines cellulaires spécifiques, les intégrines. Il semble bien que les phénomènes d'adsorption et d'internalisation du virus dépendent de la fixation sur les récepteurs cellulaires de deux facteurs distincts : la protéine-fibre et la base du penton.

Le processus d'internalisation correspond à une endocytose. A l'intérieur de la cellule, les particules virales sont transportées vers le noyau par l'intermédiaire des microtubules. Après dislocation progressive de la capsid virale, la libération de la molécule d'ADN interviendrait au niveau de la membrane du nucléon.

I.2.3. Classification antigénique

Les spécificités antigéniques des *Adénovirus* humains sont au nombre de trois et sont détaillées en figure n°5 :

- spécificité antigénique de genre, en fixation du complément, commune à tout le genre *Mastadenovirus* (antigène porté par les hexons et les pentons, orienté vers l'intérieur de la capsid),
- spécificité antigénique de type: c'est à partir des réactions de neutralisation que l'on a pu mettre en place le classement par sérotypes (également par inhibition de l'hémagglutination) (antigène porté par les hexons, orienté vers l'extérieur de la capsid),
- spécificité antigénique de sous-groupe, mise en évidence par réaction de "facilitation de l'hémagglutination" (antigène en partie proximale de la fibre, qui n'est accessible que lorsque la fibre est séparée des pentons),

Six sous-groupes ont ainsi été séparés et les *Adénovirus* entériques appartiennent au sous-groupe F, avec un pouvoir hémagglutinant de type IV (agglutination des érythrocytes de rat après addition d'antisérum hétérotypique).

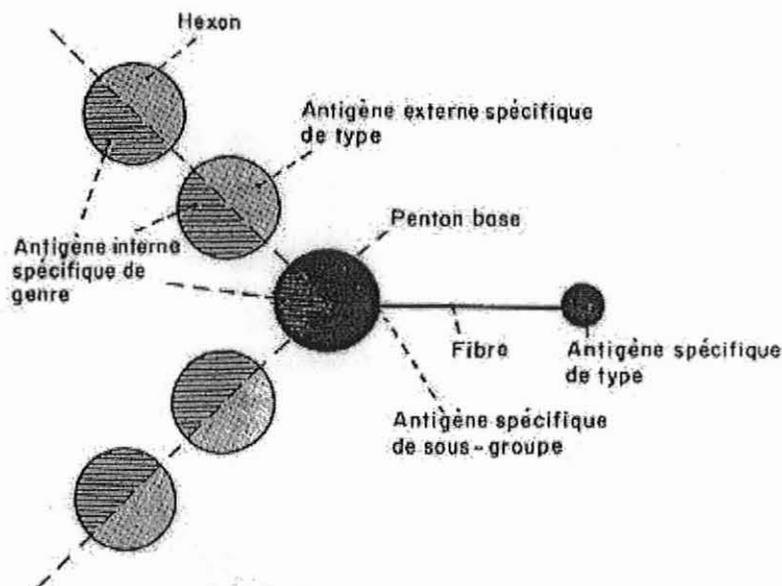


Figure n° 5 : Spécificité des pentons et des hexons. (D'après HURAUX et al., 1985)

I.2.4. Immunité

Les infections à *Adénovirus* induisent la formation d'anticorps neutralisants qui sont spécifiques de type et offrent une protection contre les réinfections dues au même sérotype.

Dans une enquête sérologique japonaise, les anticorps dirigés contre les *Adénovirus* entériques étaient présents chez 20% des enfants de moins de 6 mois, chez 50% des adultes jeunes et 10% des personnes âgées de plus de 70 ans. L'activité anticorps neutralisante atteignait un pic chez les enfants âgés de 18 à 24 mois (UHNOO, 1993).

I.2.5. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur

- Les *Adénovirus* sont insensibles aux solvants des lipides car non enveloppés.
- Leur pouvoir infectieux est neutralisé après chauffage 10 minutes à 56°C.

I.2.6. Culture

Les *Adénovirus* classiques se multiplient bien en culture cellulaire et présentent un ECP caractéristique: il est caractérisé à l'état frais par la rétraction du cytoplasme donnant à la nappe cellulaire un aspect en dentelle. Après coloration, on observe dans un noyau augmenté de volume, une inclusion arrondie centro-nucléaire basophile, entourée de cristaux de protéines qui donnent parfois un aspect en fleur de marguerite.

Par contre, les *Adénovirus* entériques ont la particularité d'être extrêmement difficiles à cultiver, ce qui a longtemps entravé leur étude et leur classification. Ils ont d'ailleurs été qualifiés "*d'Adénovirus fastidieux*".

Ils ont toutefois pu être cultivés sur des cultures de cellules de rein embryonnaire humain Graham 293 et cellules d'hépatocarcinome humain PLC/PRF/5.

Sur les cultures, la détection des *Adénovirus* entériques peut se faire par ELISA "entérique" 40/41 ou par inhibition de l'hémagglutination par des immuns sérums spécifiques de type.

I.3. Astrovirus

Le genre *Astrovirus* appartient à la famille des *Astroviridae*. Le terme -astro- vient du grec -astron-, qui veut dire étoile et il a été choisi en raison du motif en étoile (à 5 ou 6 branches) que l'on retrouve à la surface d'environ 10% des virions.

I.3.1. Structure

Les *Astrovirus* mesurent 28 à 30 nm de diamètre, sont de forme sphérique et ne possèdent pas d'enveloppe. Leur capsid est icosaédrique, à symétrie cubique.

Leur génome est constitué d'une seule molécule d'ARN linéaire simple brin à polarité positive longue d'environ 6800 bases. Cette molécule est polyadénylée à son extrémité 3' et pourrait être liée de façon covalente à une protéine VPg à son extrémité 5'. Elle est bordée à ses deux extrémités par des régions non codantes d'environ 80 bases de long.

L'ARN génomique contient 3 ORF nommés 1a, 1b et 2. In *vitro*, des expériences ont permis de démontrer qu'une boucle secondaire stable et un heptamère de type (A)₆C en amont dans une région de chevauchement entre les ORF1a et 1b étaient indispensables pour l'induction d'un décalage ribosomique et la synthèse de la protéine correspondant à l'ORF1b (figure n°6). Ce décalage ribosomique se produirait *in vivo* dans 25% des cas.

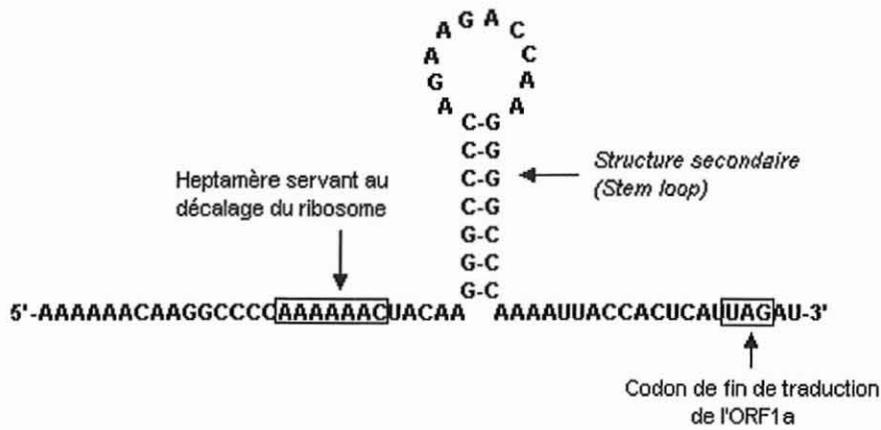


Figure n°6 : Détails de la zone induisant le décalage ribosomique. (D'après TRAORE et al., 1998)

Les ORF1a et 1b coderaient pour des protéines non structurales et l'ORF1b coderait pour la polymérase virale. L'ORF2 code une protéine de 90 kDa qui est le précurseur de 3 à 5 protéines capsidales.

La taille et le nombre des protéines structurales d'*Astrovirus* humains et animaux varient selon les études. Trois ou quatre protéines sont décrites pour les souches humaines.

1.3.2. Classification antigénique

Huit sérotypes d'*Astrovirus* humains ont déjà été définis par immunomicroscopie électronique (IME) et tests de neutralisation. A ce jour, le sérotype 1 est de loin le plus répandu en Europe.

En IME, aucune parenté antigénique ne semble exister entre les *Astrovirus* bovins et humains.

1.3.3. Immunité

Des études sérologiques ont montré que 75% des jeunes enfants possèdent des anticorps anti-*Astrovirus*. Plus de 70% des adultes sont également porteurs d'anticorps, témoignant d'un grand nombre d'infections le plus souvent inapparentes.

Récemment, ces données ont été affinées, montrant que 50% des enfants de 5 à 12 mois avaient des anticorps anti-sérotype 1. Par contre, les anticorps spécifiques de sérotypes plus rares, tels les sérotypes 4 et 6, sont acquis beaucoup plus lentement et seuls 10 à 30% des adultes ont des anticorps anti-sérotype 6.

L'immunité anti-sérotype 1 semble conférer une protection croisée médiocre.

I.3.4. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur

- Les *Astrovirus* résistent aux solvants des lipides car ils ne possèdent pas d'enveloppe.
- Ils survivent pendant 1 heure à un pH de 3.5 et ils sont inactivés après 5 minutes à 60°C.

I.3.5. Culture

Difficiles à cultiver, ils ont pu être transmis en série sur une lignée continue de cellules de rein de singe et la lignée Graham 293 en présence de trypsine. Ils ne provoquent pas d'ECP.

I.4. Caliciviridae

Le préfixe calici- dérive du mot latin -calix-, qui signifie calice, coupe, en référence aux 32 dépressions présentes à la surface des virions.

La famille des *Caliciviridae* est aujourd'hui divisée en 4 genres nommés *Lagovirus*, *Vesivirus*, *Norwalk-like viruses* (NLVs) et *Sapporo-like viruses* (SLVs). NLVs et SLVs correspondent aux *Calicivirus* humains, responsables d'épidémies de gastro-entérites. Le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) répartit

pour l'instant ces genres parmi les espèces suivantes: virus Norwalk (genre NLV) et virus Sapporo (genre SLV). La littérature distingue d'ores et déjà d'autres espèces formant les branches du dendrogramme présenté en figure n°7. Les *Caliciviridae* sont proches des *Picornaviridae* par la structure de leur génome.

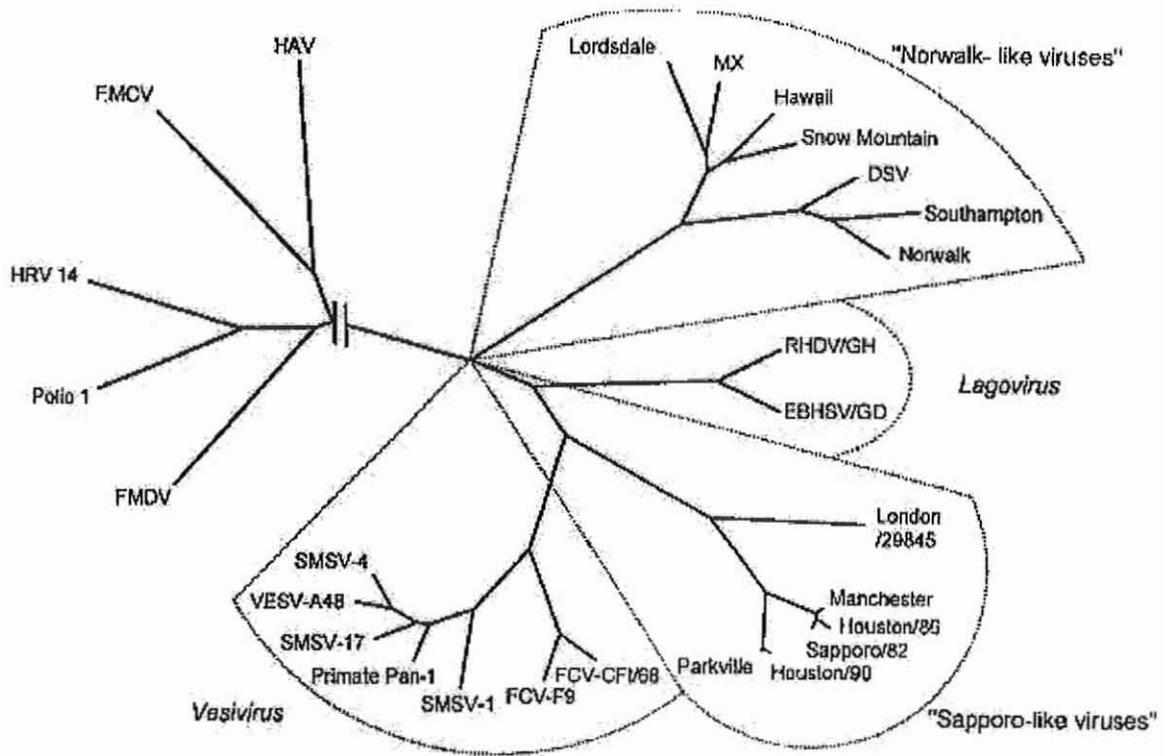


Figure n°7 : Dendrogramme le plus vraisemblable à partir de la comparaison des séquences nucléotidiques entières des gènes de capsid.

MX = Mexico virus, DSV = Desert Shield virus, RHDV = rabbit hemorrhagic disease virus, GH = Germany Hof, EBHSV = European brown hare syndrome virus, FCV = feline calicivirus virus, SMSV = San Miguel sea lion virus, VESV = vesicular exanthema of swine virus, FMDV = foot-and-mouth disease, HRV = human rhinovirus, EMCV = encephalomyocarditis virus, HAV = hepatitis A virus.
(D'après GREEN et al., 2000)

Devant les similitudes entre certaines souches animales et humaines, la possibilité d'une transmission à l'homme par l'animal est actuellement envisagée.

Les *Calicivirus* humains ont la particularité de ne pas se développer en culture cellulaire.

I.4.1. Norwalk-like viruses

La classification actuelle des virus de type Norwalk dans la famille des *Caliciviridae* ne s'est pas faite sans peine. Il a longtemps été question de «virus de 27nm», en référence à leur diamètre le plus petit. Le nom de Norwalk leur a été attribué en raison de l'épidémie de gastro-entérites survenue dans la ville américaine du même nom en 1968, qui fut à l'origine de leur découverte. Ils sont encore parfois appelés "petits virus ronds structurés" (ou Small Round Structured Virus SRSV).

I.4.1.1. Structure

Le virus de Norwalk est la souche prototype d'un groupe de virus nus de 26 à 35 nm de diamètre tous impliqués dans des épidémies de gastro-entérites.

Leur génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin à polarité positive dont l'extrémité 5' n'est pas méthylée, caractéristique commune à toute la famille des *Caliciviridae*. Le gène codant pour la polyprotéine non structurale précurseur (ORF1: hélicase, protéine VPg liée au génome, protéase, ARN-polymérase) précède le gène codant pour la protéine structurale de capsid (ORF2). ORF1 et ORF2 se chevauchent de telle façon que l'extrémité 5' de l'ORF2 recouvre l'extrémité 3' de l'ORF1 codant pour l'ARN-polymérase, comme le montre la figure n°8. L'extrémité 3' comprend une courte séquence codant pour une protéine basique (ORF3), figurant dans un cadre de lecture différent de l'ORF2 mais identique à celui de l'ORF1, et qui pourrait jouer un rôle dans l'encapsidation de l'ARN génomique (CLARKE et LAMBDEN, 2000).

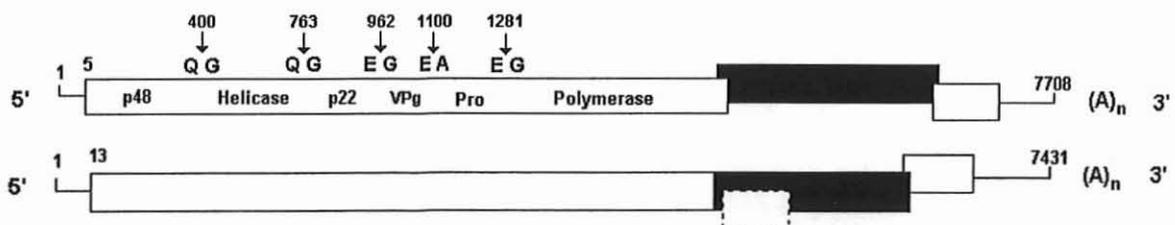


Figure n°8 : Représentation schématique des ORF des génomes des *Calicivirus* humains. Au-dessus, virus Southampton (NLV génogroupe I). En dessous, virus Manchester (SLV). Le cadre ombré représente l'ORF codant pour la protéine virale de capsid. (D'après CLARKE et LAMBDEN, 2000)

Ils présentent une morphologie caractéristique en ME («dépressions» à la surface de la particule virale avec une structure dite en «arche»). Cette morphologie a pu être étudiée par l'intermédiaire de cellules d'insectes infectées par des baculovirus recombinants (VENKATARAM PRASAD et al., 2000).

La capside des virus de type Norwalk a la particularité d'être constituée d'une protéine unique, comme celle de tous les *Caliciviridae*. Sa structure est de type icosaédrique, avec 90 capsomères formés par des dimères de sa protéine.

La structure de cette protéine consiste en 2 domaines: un domaine saillant P et un domaine S en forme de coquille. P est lui-même divisé en P1, tige centrale et P2, distal et globulaire. Au niveau des dimères, les domaines S fusionnent pour former une masse continue et les domaines P constituent les arches émergents à cette surface. Ces arches entourent 32 dépressions de 4 nm de profondeur et de 9 nm de largeur, comme le montre la figure n°9.



Figure n°9 : Structure des particules du virus de Norwalk
(b) structure tridimensionnelle en image de synthèse. (d) un côté d'une arche avec ses 3 domaines P1, P2 et S. (D'après KAPIKIAN et al., 1996)

1.4.1.2. Classification génétique et antigénique

La classification génétique des NLVs a abouti à la définition de 2 génogroupes à partir de l'étude de l'ORF2.

Un génogroupe est une unité de classification qui permet de regrouper différentes souches virales sur une même branche de l'arbre phylogénétique par la similitude entre leurs séquences d'acides aminés et de nucléotides.

A l'intérieur d'un génogroupe, la similitude entre les acides aminés de différentes souches est comprise entre 92 et 98 % pour la région qui code pour la polymérase et entre 77 et 98 % pour la région qui code pour la capsid.

A ce jour, 15 regroupements génétiques à l'intérieur des génogroupes (ou génotypes) ont été décrits (ANDO et al., 2000).

Le génogroupe GI comprend entre autres les virus Norwalk, Desert Shield et Southampton alors que le génogroupe GII comprend les virus Snow Mountain, Hawaii, Toronto et Bristol.

La classification antigénique a abouti à la description de 9 souches classées à l'intérieur de 4 types antigéniques : virus Norwalk, Hawaii, Taunton et Snow Mountain (LEWIS et al., 1991).

La relation entre les types antigéniques et les regroupements génétiques n'a pas encore été éclaircie à ce jour.

1.4.1.3. Immunité

Les anticorps dirigés contre les virus de Norwalk sont absents au cours de la petite enfance, apparaissent progressivement par la suite et leur acquisition s'accélère à l'âge adulte pour aboutir à un taux de séroconversion de 50 à 70% à l'âge de 50 ans (MAMMETTE, 1992b).

Ces anticorps sont acquis plus rapidement parmi la population des enfants des pays en voie de développement. Ainsi, en Suède, au Canada, respectivement 50% des enfants et adolescents âgés de 9 à 15 ans et 80% d'adultes jeunes possèdent des anticorps anti-Norwalk; au Bangladesh et au Mexique, 43 à 85% des enfants âgés de 2 ans sont séropositifs pour le virus de Norwalk (NICAND et al., 1998).

Deux types distincts de résistance au virus ont été décrits: l'une à court terme et l'autre à long terme.

L'immunité à court terme est spécifique de type et en lien avec le développement d'une réponse immune tant au niveau sérique qu'au niveau muqueux.

En revanche, l'immunité à long terme ne suit pas le schéma classique. Une étude réalisée sur des volontaires exposés à deux reprises au virus de Norwalk, à un intervalle de 27 à 42 mois, a abouti aux résultats suivants: les individus qui n'ont pas présenté de symptômes à la première exposition au virus n'en ont pas présenté non plus à la seconde, avec des taux d'anticorps sériques et jéjunaux anti-virus de Norwalk très faibles. Paradoxalement, les individus qui ont développé la pathologie la première fois ont également été atteints la seconde, avec une réponse sérologique après chaque exposition.

Une des explications avancée est d'ordre génétique: une modification génétiquement déterminée au niveau des récepteurs intestinaux du virus serait responsable de la résistance à long terme en l'absence d'un taux significatif d'anticorps anti-virus de Norwalk (KAPIKIAN et al., 1996).

1.4.1.4. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur

Les virus du groupe Norwalk résistent à la chaleur (30 minutes à 60°C), au pH acide (3 heures à pH 2,7) et à l'éther.

Ils résistent à un traitement par le chlore à des concentrations comprises entre 3,75 et 6,25 mg/L (chlore libre résiduel entre 0.5 et 1.0 mg/L, correspondant à des concentrations couramment utilisées aux USA mais dépassant la valeur tolérée en France pour les eaux de boisson). Par contre, ils sont inactivés si on porte la concentration en chlore à 10 mg/L: cette concentration est utilisée pour traiter l'eau lorsqu'une contamination par un virus du groupe Norwalk est détectée (KAPIKIAN et al., 1996)

I.4.2. Sapporo-like viruses

Les virus de type Sapporo sont identifiés comme les *Calicivirus* "classiques". Le nom de Sapporo leur a été attribué à la suite d'une épidémie de gastro-entérites survenue en 1977 dans un orphelinat de la ville japonaise du même nom, et qui a donné lieu à leur étude détaillée. Des virus de morphologie identique ont été détectés lors d'épidémies survenues dans la même institution entre 1977 et 1982.

I.4.2.1. Structure

Sapporo virus 82 est la souche prototype des virus du groupe Sapporo, source de la plupart des informations détenues à ce jour concernant la structure des SLVs. Le groupe Sapporo est constitué de virus nus de 30 à 38 nm de diamètre.

L'observation en microscopie électronique des SLVs met en évidence une configuration en étoile de David, comme le montre la figure n°10. Les dépressions en forme de calice semblent être plus profondément marquées qu'à la surface des NLVs.



Figure n°10 : Particules du virus Sapporo dans un échantillon fécal.
(D'après CHIBA et al., 2000)

Leur capside est constituée d'une seule protéine structurale majeure.

Leur génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin à polarité positive. A la différence des NLVs, les séquences codant pour la protéine capsidale et pour les protéines non structurales sont contiguës et figurent dans le même cadre

de lecture ouvert. Par contre, le gène codant pour la protéine basique à l'extrémité 3' est situé dans un cadre de lecture différent (ORF2), comme le montre la figure n°10.

1.4.2.2. Classification génétique et antigénique

Les SLVs constituent le génogroupe III des *Calicivirus* humains. Des travaux récents les subdivisent en au moins 3 génotypes distincts: Sapporo virus 82 (SV82), London/92 et Parkville (PV) qui pourraient même correspondre à des génogroupes (NAKATA et al., 2000).

La compréhension des relations entre classification génétique et antigénique fait défaut, comme pour les NLVs.

1.4.2.3. Immunité

L'étude de la prévalence des anticorps par rapport à l'âge a montré que les infections à SLVs atteignaient surtout les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans (NAKATA et al., 1998).

La réponse immunitaire à une infection à SV peut être de type primaire ou secondaire. Lorsque les anticorps anti-SV ne sont pas préexistants au moment de l'infection, leurs titres augmentent rapidement après la contamination et se maintiennent à un haut niveau pendant les 3 mois suivants. Si les anticorps sont déjà présents, leurs taux augmentent de façon prononcée 1 mois après l'infection, puis diminuent après 3 mois. La préexistence d'anticorps sériques à l'infection est corrélée avec la protection contre le développement de la pathologie clinique. Cependant, il reste à déterminer quelle est l'importance des anticorps sériques dans la résistance à la pathologie (CHIBA et al., 2000).

1.4.2.4. Résistance aux agents physico-chimiques et dans le milieu extérieur

Elle est sensiblement identique à celle des NLVs.

II. CLINIQUE

Le terme de gastro-entérite aiguë recouvre l'association d'une diarrhée aiguë et de vomissements. La diarrhée aiguë se définit cliniquement par l'émission de selles liquides et trop nombreuses chez un individu jusque-là bien portant (VIDAILHET et al., 1997a).

Une diarrhée d'origine virale n'est jamais sanglante, et elle débute souvent de façon brutale avec l'émission de selles d'emblée très liquides.

Chez le jeune enfant, la gravité de la diarrhée tient au fait qu'elle favorise l'apparition d'une déshydratation aiguë. Celle-ci est facilement et rapidement prise en charge dans les pays développés, mais elle tue encore dans les pays en voie de développement (PVD). Dans ces pays, le pronostic des gastro-entérites infantiles est aggravé par la malnutrition et les co-infections bactériennes et parasitaires.

Un passage à la chronicité a été décrit chez certains petits patients immunodéprimés, en particulier dans le cas d'infections à *Rotavirus*.

Une classification clinique des diarrhées aiguës infantiles peut être établie en fonction du degré de déshydratation observé, comme le montre le tableau n°2.

	Signes cliniques de déshydratation	Perte de poids (en % poids corporel)	Signes cliniques associés
Diarrhée aiguë bénigne	/	≤ 5 %	/
Diarrhée aiguë modérée	soif signe du pli cutané	5 à 8 %	fièvre, anorexie vomissements diarrhée ++
Diarrhée aiguë grave	soif signe du pli cutané oligo-anurie polypnée, état de choc	≥ 10 %	vomissements +++ météorisme abdominal diarrhée profuse +++

Tableau n°2 : Classification des diarrhées aiguës infantiles en fonction du degré de déshydratation observé. (D'après OLIVES J.-P., 1999)

La perte de poids est le principal symptôme et doit être systématiquement recherchée, soit sur la base d'une pesée récente, soit par extrapolation de la courbe de poids du carnet de santé.

L'estimation des pertes liquidiennes peut en général être effectuée sur la base de l'interrogatoire.

Les signes de déshydratation ne sont pas décelables à l'examen clinique en dessous d'une perte pondérale de 5%, mais ils sont alarmants pour une perte pondérale de plus de 10%. Pour un nourrisson de 10kg, 5% de son poids correspondent à 500g et 10% à 1kg : la marge de manœuvre est donc étroite.

Il s'agit essentiellement de signes de déshydratation extracellulaire.

Le signe du pli cutané doit être recherché spécifiquement à la face antérieure des cuisses, sur le front, la face antérieure du sternum et dans la région sus-claviculaire. L'interprétation peut être difficile chez les enfants obèses comme chez les enfants dénutris.

D'autres signes cliniques évoquent la déshydratation extracellulaire:

- cernes oculaires
- dépression de la fontanelle (à examiner en position semi-assise)
- hypotension artérielle

Sur le plan biologique, la déshydratation peut se traduire par:

- une augmentation de la protidémie et de l'hématocrite (hémococoncentration)
- une natrémie normale ou légèrement diminuée
- une acidose métabolique
- une oligurie avec des urines concentrées (foncées) et une natriurie inférieure à 10mmol/L (réponse rénale adaptée)

Ces signes biologiques sanguins et urinaires seront recherchés en cas de déshydratation sévère et d'hospitalisation de l'enfant.

II.1. Gastro-entérite à *Rotavirus*

La cible privilégiée est l'enfant entre 6 mois et 2 ans. L'expression clinique des gastro-entérites à *Rotavirus* est plus marquée que pour les autres étiologies (aussi bien bactériennes que virales). Par contre, l'infection est généralement inapparente chez les adultes, les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 4 mois.

La période d'incubation est très brève (1 à 3 jours) suivie de l'apparition brutale d'une gastro-entérite fébrile (température supérieure à 38°C).

On observe en général plus de 6 selles par 24 heures.

Les vomissements associés sont un trait caractéristique de la gastro-entérite à *Rotavirus*: ils précèdent la diarrhée de 2 à 36 heures, sont plus fréquents que pour les gastro-entérites d'autres origines et durent également plus longtemps.

La guérison intervient en général après 4 à 7 jours.

Les particules virales sont excrétées dans les selles pendant les 10 jours suivant l'apparition des symptômes. Il arrive que la recherche du virus dans les selles soit négative chez un enfant hospitalisé pour les suites d'une gastro-entérite à *Rotavirus*, alors même que les troubles digestifs persistent: cela est dû à l'importance de l'altération de la muqueuse intestinale dont la restauration peut prendre jusqu'à 8 semaines.

Les résultats d'enquêtes longitudinales, y compris des cohortes de nouveau-nés, montrent que les infections répétées sont banales au cours de l'existence, particulièrement au tout début de la vie, ceci étant applicable aussi bien aux PVD qu'aux pays industrialisés.

Certains travaux suggèrent que les *Rotavirus* pourraient également infecter le foie (KOVACS et al., 1986).

Les gastro-entérites à *Rotavirus* sont fréquemment retrouvées chez des enfants qui présentent conjointement des pathologies respiratoires à type de bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS) ou ORL à type d'otite, sans que les mécanismes de ces associations n'aient été élucidés.

A ce jour, aucune corrélation n'a été clairement mise en évidence entre la sévérité des symptômes cliniques et l'infection par certains sérotypes.

II.2. Gastro-entérite à *Adénovirus* entériques

La cible privilégiée est l'enfant entre 5 et 20 mois. Environ une infection sur deux reste subclinique voire asymptomatique.

La période d'incubation est longue (8 à 10 jours) suivie d'une infection prolongée et très fébrile. L'*Adénovirus* 41 entraîne des symptômes cliniques particulièrement persistants (2 semaines voire plus).

On observe en général plus de 8 selles par 24 heures. Les vomissements ne sont pas présents de façon systématique, et restent modérés.

L'excrétion virale peut persister en moyenne de 5 à 12 jours.

Contrairement aux autres *Adénovirus*, les *Adénovirus* 40 et 41 sont rarement associés à des symptômes respiratoires.

II.3. Gastro-entérite à *Astrovirus*

Les enfants sont concernés depuis le nourrisson jusqu'à l'âge de 7 ans. 70% des adultes sont porteurs d'anticorps anti-*Astrovirus*, ce pourcentage élevé témoignant d'un grand nombre d'infections inapparentes.

La période d'incubation est courte (1 à 2 jours) suivie d'une infection de courte durée et d'expression clinique modérée : la diarrhée en est le symptôme principal et les vomissements sont rares.

On observe en général 4 à 5 selles par 24 heures, la guérison intervenant après 1 à 3 jours. Cependant, l'excrétion fécale des particules virales peut persister pendant 12 jours.

II.4. Gastro-entérite à *Calicivirus*

II.4.1. Gastro-entérite à NLVs

Les virus de type Norwalk atteignent préférentiellement le grand enfant et l'adulte.

La période d'incubation est courte (48 heures) et suivie d'une infection très courte également (24 à 48 heures).

Des vomissements intenses prédominent chez les enfants alors que les adultes souffrent essentiellement de diarrhée. Des crampes abdominales, des myalgies sont fréquemment exprimées.

Le virus entraîne une malabsorption du lactose, du xylose et des graisses qui se normalise en deux semaines.

La guérison intervient en général après 2 à 3 jours, l'excrétion virale ne persistant pas au-delà de 72 heures.

Les virus du groupe Norwalk sont responsables de petites épidémies familiales, scolaires ou d'institutions, et de vastes épidémies transmises par l'eau ou l'alimentation.

II.4.2. Gastro-entérite à SLVs

Les *Calicivirus* classiques ont pour cible aussi bien le nourrisson que l'enfant plus âgé voire l'adulte.

Chez le nourrisson, la diarrhée prédomine, alors que l'on retrouve surtout des vomissements chez les enfants de 4 ans ou plus.

L'évolution est un peu plus longue que pour les virus de type Norwalk (4 jours en moyenne).

L'excrétion virale persiste encore chez plus de 50% des malades entre les 5^e et 9^e jours suivant le début de la maladie.

En résumé, nous avons rassemblé dans le tableau n°3 les principales caractéristiques cliniques des gastro-entérites virales aiguës infantiles selon le virus en cause.

Virus	Incubation	Durée moyenne de l'expression clinique	Symptômes
<i>Rotavirus</i>	1-3 j	4-7 j	Diarrhée, vomissements, fièvre
<i>Adénovirus 40 et 41</i>	8-10 j	5-12 j	Diarrhée, vomissements, crampes
<i>Calicivirus</i>	1-3 j	1-4 j	Diarrhée, vomissements, crampes
<i>Astrovirus</i>	1-2 j	1-3 j	Diarrhée

Tableau n°3 : Tableau clinique des gastro-entérites virales. (D'après DENIS et al., 1997)

III. PHYSIOPATHOLOGIE

III.1. Cible intestinale

Les cellules-cibles des virus que nous étudions sont les entérocytes matures de l'intestin grêle, qui constituent l'épithélium des villosités intestinales, schématisées en figure n°11 et n°12.

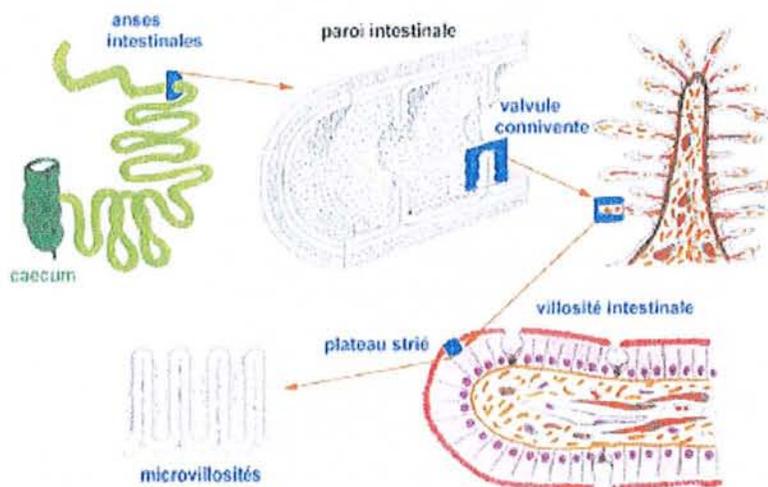


Figure n°11 : Représentation schématique de l'intestin grêle, depuis les anses intestinales jusqu'aux microvillosités.

(<http://cri-cirs-wnters.univ-lyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/AppareilDigestif/TexteP5.html>)

Aucun de ces virus ne s'attaque aux cellules des cryptes intestinales, où les entérocytes sont indifférenciés.

Pour décrire la physiopathologie des gastro-entérites virales, nous prendrons comme exemple l'infection à *Rotavirus*.

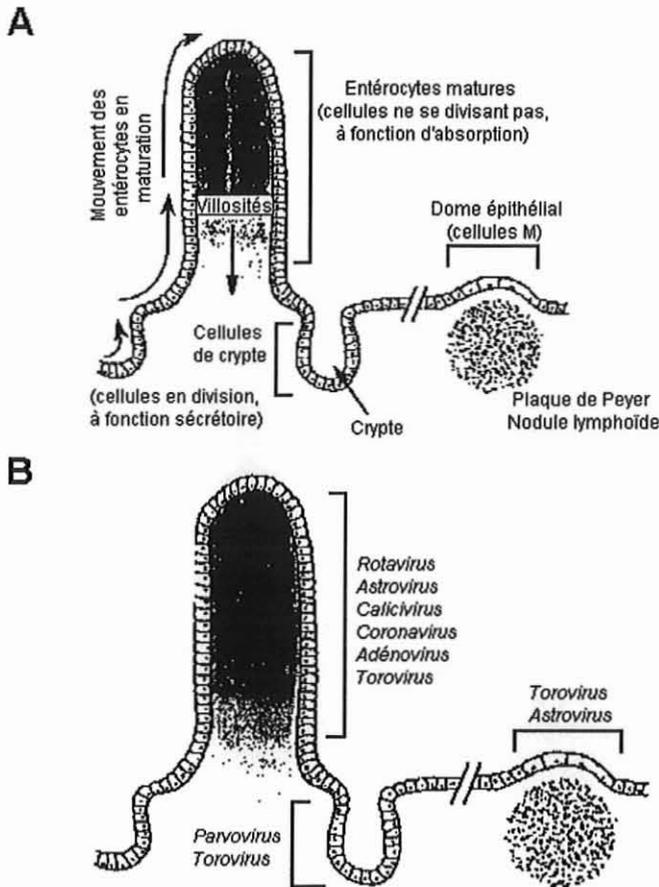


Figure n°12 :Structure de l'épithélium de l'intestin grêle (A) et localisation des cibles des virus à tropisme gastro-intestinal (B). (D'après DENIS et al., 1997)

III.1.1. Mécanisme hypothétique d'infection des entérocytes par les *Rotavirus*

En microscopie optique, on observe au niveau du grêle supérieur des lésions histologiques limitées à un raccourcissement des villosités, qui prennent un aspect atrophié et sont couvertes de cellules immatures. Ces lésions se traduisent surtout par un syndrome de malabsorption au niveau de la muqueuse jéuno-duodénale. En effet, la bordure en brosse des entérocytes subit une altération fonctionnelle avec diminution de l'activité enzymatique des lactases, sucrases, maltases.

Il s'agirait d'un mécanisme de blocage du transport des enzymes au niveau de la bordure en brosse par altération du cytosquelette (JOURDAN et al., 1998).

Les premières manifestations des lésions entérocytaires correspondraient à une altération du cytosquelette au niveau des microtubules d'actine (dépendante du calcium) et de la cytokératine (indépendante du calcium). La structure des jonctions serrées, qui assurent normalement la continuité de la barrière épithéliale au niveau

du rapprochement entre les cellules, serait également altérée et la perméabilité s'en trouverait donc accrue (DICKMAN et al., 2000).

Par contre, et par opposition à une diarrhée d'origine cholérique, l'adénylate cyclase n'est pas stimulée et la concentration en AMPc n'est pas augmentée (MAMMETTE, 1992a).

Le ou les récepteur(s) des *Rotavirus* à la surface des entérocytes demeure(nt) encore inconnu(s), mais différentes hypothèses ont été envisagées: la lactase de la bordure en brosse, l'acide sialique pour certaines souches animales, et très récemment le ganglioside GM et les intégrines. Le récepteur des *Rotavirus* serait différent non seulement en fonction des souches mais aussi en fonction des cellules cibles.

La protéine virale VP4 serait responsable de l'attachement aux récepteurs membranaires portés par les entérocytes, et le clivage de VP4 en VP5 et VP8 participerait au mécanisme de pénétration virale (LUDERT et al., 1996).

Les entérocytes immatures seraient résistants à l'infection en raison de l'absence chez ces cellules de la protéase responsable du clivage de VP4. Il y a donc un phénomène d'autolimitation de l'infection: les cellules matures détruites par le virus sont remplacées par des cellules immatures insensibles à l'infection.

La concentration en calcium serait déterminante pour la première étape de pénétration virale.

La concentration extracellulaire en calcium est bien supérieure (1mM) à la concentration intracellulaire (100nM).

Après endocytose de la particule virale, une concentration faible en calcium (mais toujours supérieure à la concentration intracytoplasmique de 100nM), dont la valeur critique dépend de la souche virale, serait nécessaire à la solubilisation des protéines de la capsid externe (VP4 et VP7). Cette concentration en calcium serait atteinte par le flux progressif du calcium depuis la vésicule d'endocytose vers le cytoplasme de la cellule-hôte. VP7 serait à l'origine de la liaison avec les ions Ca^{2+} au niveau de résidus proline (GAJARDO et al., 1997).

Cette étape induirait la perméabilité membranaire de la vésicule d'endocytose et la libération de la particule virale à l'intérieur du cytoplasme (RUIZ et al., 1997).

Ce modèle faisant intervenir un mécanisme d'endocytose est cependant encore controversé. D'autres équipes sont en faveur d'un mécanisme de passage des particules virales directement à travers la membrane cellulaire. Les deux modèles sont représentés en figure n°13.

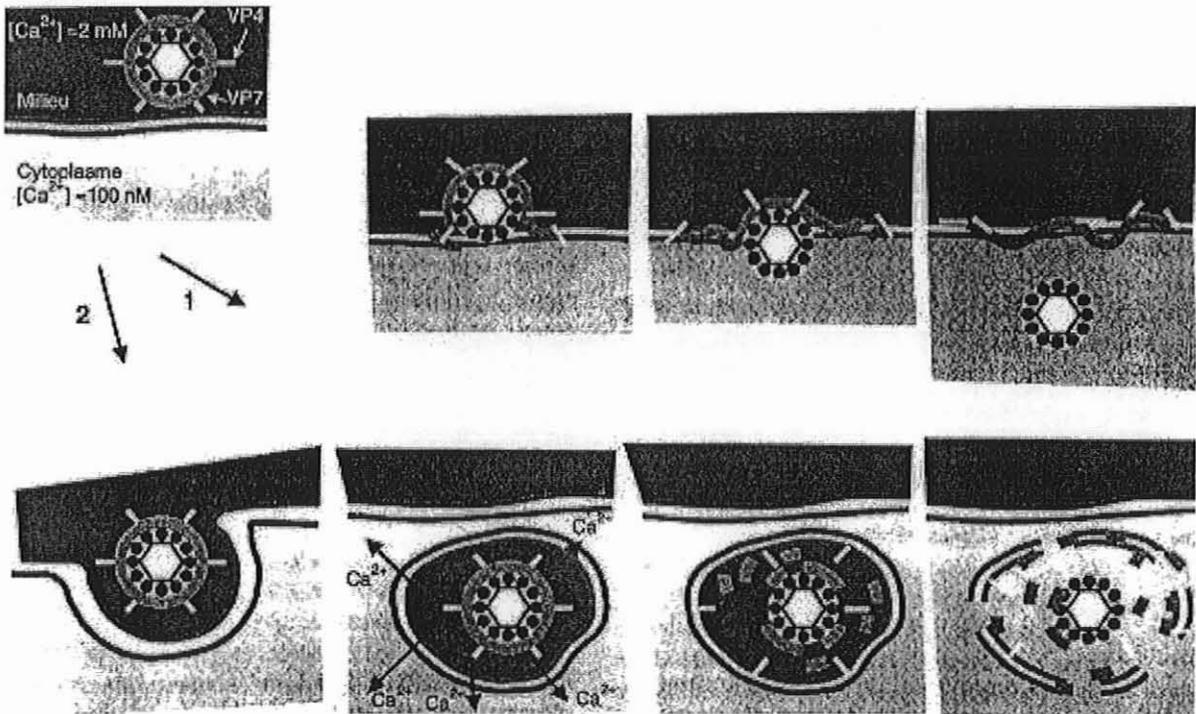


Figure n°13 : Deux hypothèses de mode de pénétration du *Rotavirus* à l'intérieur de l'entérocyte. L'hypothèse 1 suppose la traversée directe de la membrane plasmique. L'hypothèse 2 correspond à une endocytose suivie d'une déstabilisation des vésicules médiée par la solubilisation des protéines externes suite à l'abaissement de la concentration en Ca^{2+} . (D'après RUIZ M.-C. et al., 1998)

La protéine virale NSP4 agirait alors comme une véritable toxine, qui augmenterait spécifiquement la concentration de calcium intracellulaire, modifierait les phénomènes de transport membranaire ionique et serait à elle seule capable d'induire la diarrhée. Il s'agirait donc d'une intervention sur le cycle entéro-systémique de l'eau par la voie dépendant du calcium (TIAN et al., 1994).

Les études réalisées sur la voie d'entrée du calcium à l'intérieur de l'entérocyte infecté sont en faveur de l'activation d'un canal à cation et d'un mécanisme de régulation dose-dépendant (PEREZ et al., 1999).

Par ailleurs, la concentration intracellulaire en calcium augmenterait également du fait de la libération des réserves de calcium cellulaire à partir du réticulum endoplasmique (BRUNET et al., 2000).

Cette forte concentration en calcium intracellulaire serait associée à la synthèse des protéines virales.

Les virus seraient ensuite libérés par un système de transport vésiculaire les amenant jusqu'au pôle apical de l'entérocyte (JOURDAN et al., 1997).

Ni la réplication du virus, ni aucun phénomène de lyse cellulaire n'entreraient en ligne de compte au niveau du mécanisme diarrhéique (SHAW et al., 1995).

Chez le nouveau-né, la gastro-entérite a une expression plus grave en raison du faible taux de prolifération des cellules dans les cryptes intestinales et du faible taux de migration des entérocytes dans les villosités: le renouvellement en entérocytes matures à fonction d'absorption est donc fortement contrarié. Ces paramètres augmentent avec l'âge ainsi que l'installation de la flore intestinale, régulant donc la fréquence de survenue d'une diarrhée.

III.1.2. Mécanisme intestinal de la diarrhée

III.1.2.1. Physiologie cellulaire

A l'état physiologique, l'échange rapide d'eau à travers les membranes cellulaires maintient toujours une osmolarité égale de part et d'autre de ces membranes. L'eau suit le gradient osmotique et se déplace du milieu hypotonique vers le milieu hypertonique.

Le bilan hydrique quotidien est régulé par les reins et ses mécanismes de concentration et de dilution des urines, sous la dépendance de l'ADH (antidiuretic hormone ou vasopressine).

La soif, principalement stimulée par l'augmentation de l'osmolarité plasmatique et l'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, permet de réguler les entrées d'eau.

L'ion le plus important est le sodium puisqu'il représente plus de 90% des osmoles du secteur extracellulaire: c'est essentiellement la natrémie qui régule les mouvements liquidiens entre les deux secteurs. Son absorption est assurée d'une part par un système de co-transport actif faisant intervenir le glucose et par un système de transport couplé à l'ion chlorure, et d'autre part par un système de diffusion passive (DESJEUX, 1993). Le principe du co-transport glucose-sodium est la base même des modalités actuelles de la réhydratation orale (PAREZ, 2000).

Le contrôle de la sécrétion et de la perméabilité des entérocytes de l'épithélium intestinal est régulé par quatre facteurs :

- AMPc et GMPc : les nucléotides cycliques stimulent la fonction sécrétoire des entérocytes à trois niveaux:
 - activation du canal à chlorure CFTR (l'eau suit les mouvements des ions chlorures),
 - augmentation de la production de calcium intracellulaire,
 - action sur les jonctions serrées et les protéines du cytosquelette.
- calcium intracellulaire : l'augmentation de sa concentration a trois effets:
 - stimulation des protéines transporteuses d'ions,
 - activation du canal à chlorure CFTR,
 - action sur les jonctions serrées.
- protéines du cytosquelette : elles assurent la rigidité du cytoplasme par le biais des microfilaments de kératine et d'actine, ainsi que l'amarrage au niveau des jonctions serrées.

Le maintien de la structure cylindrique des entérocytes et de leur polarité est essentiel à l'activité intestinale physiologique.

III.1.2.2. Diarrhée à *Rotavirus*

La diarrhée résulte à la fois d'un déficit au niveau des mécanismes d'absorption, d'une perméabilité accrue de la barrière intestinale et d'une augmentation des mouvements sécrétoires, tous mécanismes conjugués (figure n°14).

En effet, les lésions observées au niveau des villosités se traduisent par une malabsorption des hydrates de carbone et une fuite de sodium, dont le transport lié au glucose est altéré, accompagnée d'un mouvement osmotique d'eau. L'augmentation du transit intestinal contribue d'ailleurs à entretenir cette malabsorption.

Par ailleurs, l'augmentation du calcium à l'intérieur de la cellule infectée entraîne des mécanismes de sécrétion accrue en particulier d'ions chlorure et d'eau.

Enfin, la perméabilité de la barrière intestinale est mise en défaut au niveau des jonctions serrées, ce qui peut notamment faciliter une surinfection bactérienne venant aggraver le phénomène diarrhéique.

En dehors des *Rotavirus*, le mécanisme physiopathologique conduisant à l'expression des gastro-entérites virales est encore mal connu.

Dans les formes sévères ou non traitées, la diarrhée est à l'origine d'un mécanisme de déshydratation par pertes d'eau et d'électrolytes dans les selles, auxquelles s'ajoutent les pertes par vomissements. Ceux-ci seraient provoqués par un retard de la vidange gastrique.

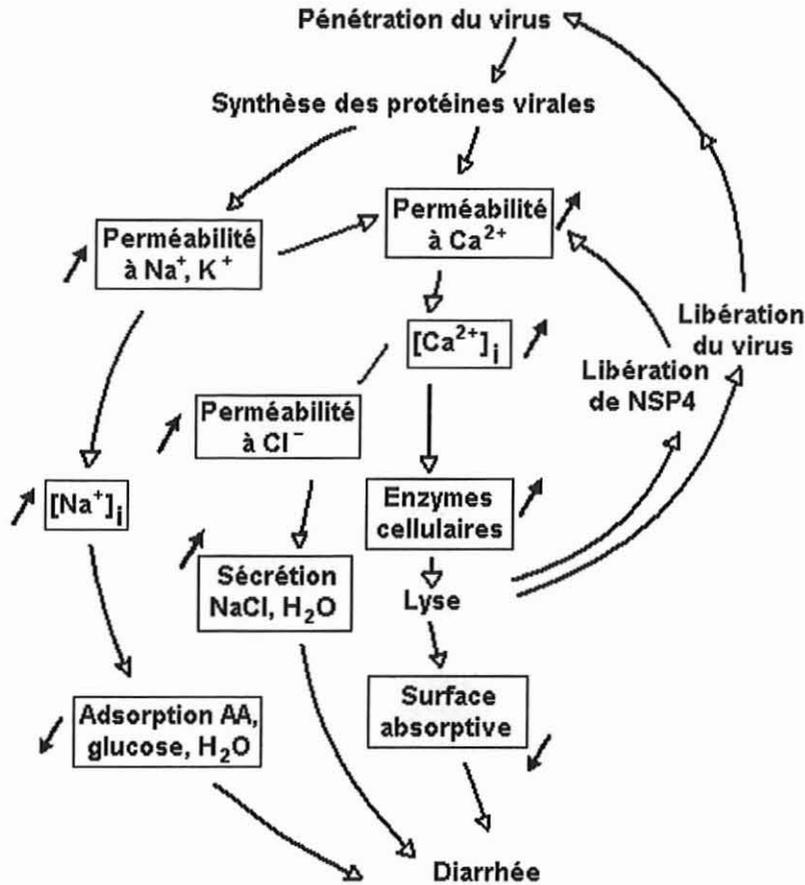


Figure n°14 : Modèle de la physiopathologie de la diarrhée induite par le *Rotavirus*.
(D'après RUIZ et al., 1998)

III.1.3. Mécanisme de la déshydratation

Une déshydratation correspond à la diminution du volume d'un compartiment liquidien de l'organisme (intra- ou extracellulaire) selon FLAMANT et LEGENDRE (2000).

A la base du mécanisme de déshydratation se trouve une altération du cycle entéro-systémique de l'eau. L'électrolyte essentiellement concerné est le sodium, et la déperdition hydroélectrolytique est généralement à l'origine d'une déshydratation extracellulaire de type hyponatrémique. Sachant que le compartiment extracellulaire se compose du compartiment interstitiel et du compartiment plasmatique, toute diminution du volume du liquide extra-cellulaire (LEC) risque d'être associée à une

diminution du volume du secteur plasmatique avec le danger clinique évident de survenue rapide d'un collapsus cardiovasculaire.

Trois facteurs de risque de déshydratation propres aux nourrissons sont distingués :

- faibles réserves en eau mais importance en pourcentage du poids corporel supérieure à l'adulte (figure n°15) :
 - l'eau représente 70 à 80% du poids du nourrisson contre 50 à 60% du poids d'un adulte,
 - le liquide extracellulaire est renouvelé tous les 2 jours chez le nourrisson et seulement tous les 7 jours chez l'adulte.

De plus, l'autorégulation des apports en fonction de la soif ressentie n'existe pas chez le nourrisson puisqu'il dépend de son entourage.

- surface corporelle élevée,
- immaturité rénale: moindre capacité de concentration des urines.

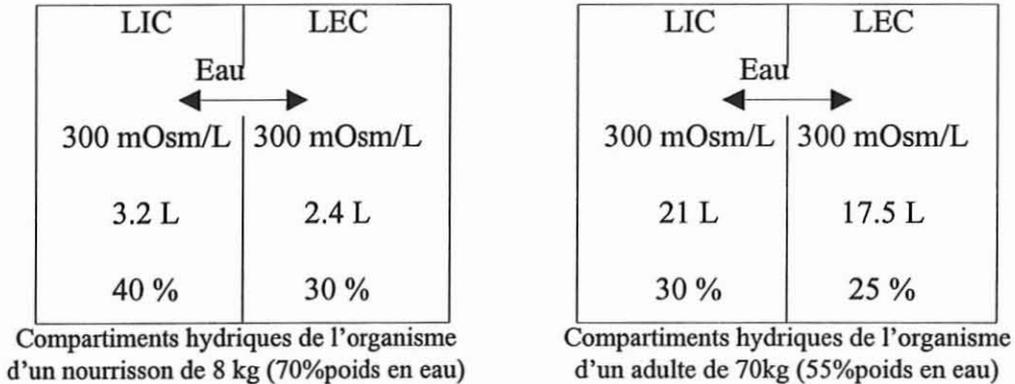


Figure n°15 : Représentation schématique des compartiments hydriques chez un nourrisson de 8 kg et chez un adulte de 70 kg. LIC = liquide intracellulaire, LEC = liquide extracellulaire. (D'après VIDAILHET et al., 1997b)

IV. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence annuelle des diarrhées aiguës infantiles dans les pays industrialisés est estimée actuellement entre 1,3 à 2,3 épisodes par enfant et par an, les chiffres étant plus élevés chez les enfants séjournant en collectivité. Dans les pays en voie de développement, l'incidence des diarrhées aiguës infantiles est nettement plus élevée: le nombre d'épisodes varie entre 3 et 9 par an et par enfant.

Les statistiques épidémiologiques sont cependant incomplètes car il n'y a pas toujours d'estimations nationales des hospitalisations et de la mortalité, ni de diagnostic biologique précis. Pour environ 40% des cas de diarrhée présumée infectieuse, l'étiologie demeure inconnue.

Il est établi d'une part que les entérites virales sont les diarrhées les plus fréquentes chez l'enfant avant 18 mois, d'autre part que les épidémies d'origine hydrique, alimentaire, nosocomiale sont sous-déclarées et plus fréquentes que celles d'origine bactérienne.

Les *Rotavirus* et les NLVs sont la cause de la majorité des gastro-entérites virales. En effet, l'incidence des infections à *Astrovirus* est estimée entre 2,5 et 9%, et celle des infections à *Adénovirus 40* et *41* entre 3 et 9%, quel que soit le statut économique du pays. Le taux d'excrétion des SLVs chez les jeunes enfants varierait entre 0,2 et 6,6%.

Un tiers des enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour diarrhée excrètent des *Rotavirus*, quel que soit le pays.

Le *Rotavirus* pose des problèmes différents selon qu'on se trouve dans un pays du Tiers-Monde ou dans un pays industrialisé. Dans les pays développés, presque tous les enfants ont été infectés par le virus avant l'âge de 3 à 5 ans. Dans les PVD, les enfants contractent la maladie plus jeunes: en moyenne vers l'âge de 6 à 11 mois. Cette répartition d'incidence s'explique dans les PVD par la disparition progressive des anticorps maternels transmis, l'introduction d'aliments de sevrage

souvent contaminés et l'autonomie progressive du jeune enfant dans un environnement microbien hostile.

Le risque d'infection par les NLVs serait plus tardif, mais une étude récente menée en Finlande par PANG et al. a mis en évidence un taux de détection de 20% chez des enfants âgés de 2 mois à 2 ans présentant une gastro-entérite.

L'incidence et la gravité des gastro-entérites virales infantiles sont majorées dans les populations de faible niveau socio-économique, en partie à cause du moins bon suivi des protocoles de réhydratation, mais aussi suite à la malnutrition et au phénomène "d'entéropathie tropicale" résultant d'interactions entre la malnutrition, l'environnement microbiologique et l'allergie digestive (figures n°16 et n°17).

De manière générale, les virus responsables de gastro-entérites possèdent un pouvoir infectieux élevé, puisque l'ingestion de quelques dizaines de particules virales suffit à provoquer l'infection.

Pour les *Rotavirus*, la dose minimale infectieuse (DMI) par voie orale est même beaucoup plus faible puisqu'une particule virale infectieuse en culture cellulaire suffit pour qu'il y ait infection et séroconversion.

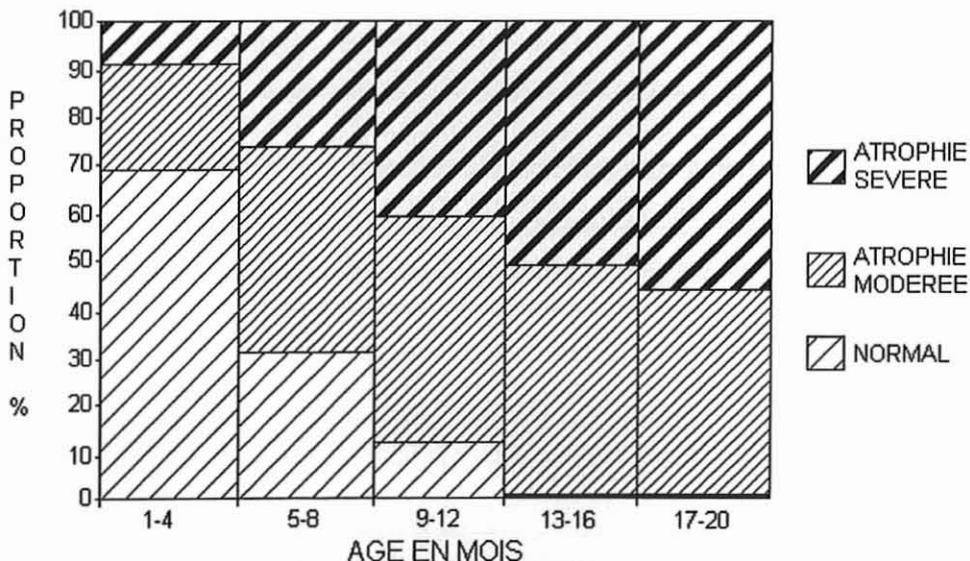


Figure n°16 : Aspects morphologiques de la muqueuse intestinale de 174 enfants africains. Ces enfants sont localement considérés être en bonne santé. Ils vivent dans un milieu rural défavorisé (Kivu, République démocratique du Congo). On remarquera qu'à l'âge de 2 ans, plus aucun enfant n'a encore une muqueuse présentant un aspect normal. (D'après BRASSEUR et al., 2000)

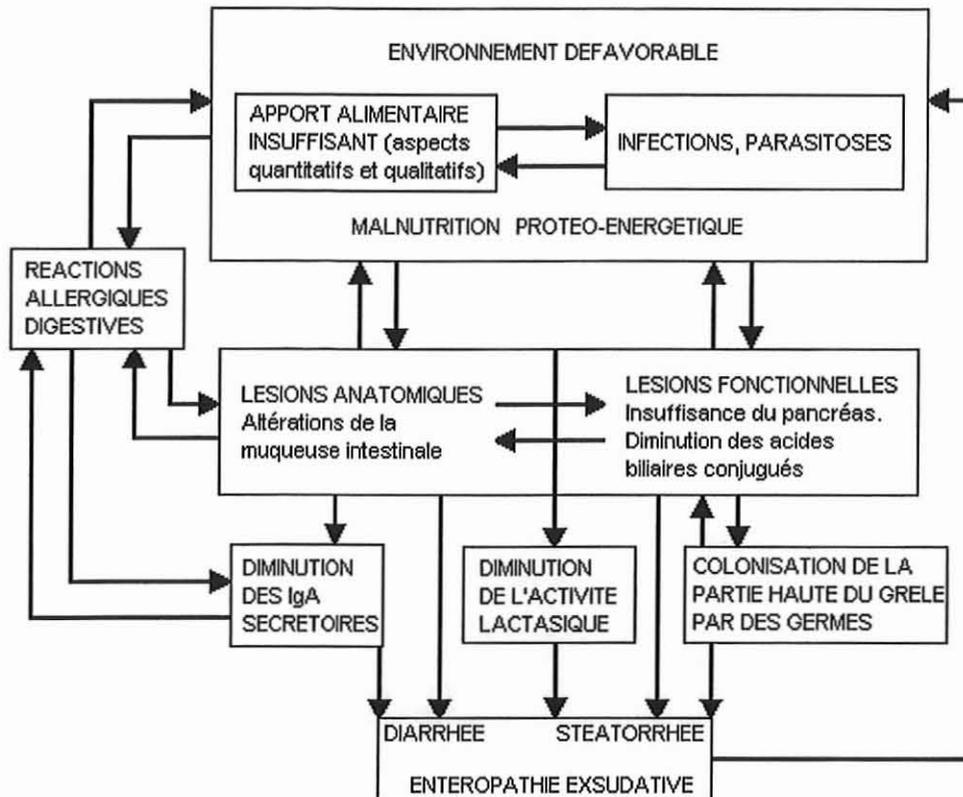


Figure n°17 : Les différents facteurs qui provoquent ou facilitent la diarrhée en milieu tropical, et leurs interrelations. (D'après BRASSEUR et al., 2000)

IV.1 Modes de transmission

IV.1.1. Les différentes voies de contamination

Les virus responsables des gastro-entérites se transmettent par voie oro-fécale, soit par contact direct de personne à personne, soit indirectement à partir de l'environnement hydrique souillé par les matières fécales (figure n°18).

Le risque de contamination résulte de plusieurs facteurs : la concentration des virus dans les selles, la durée d'excrétion virale, la capacité des virus à conserver leur pouvoir infectieux hors d'un organisme, enfin la capacité d'être transmis par l'eau, les fruits de mer, voire les produits maraîchers.

Comme l'indique le tableau n°4, la quantité de virus émise dans les selles d'individus infectés par ces virus est très importante, puisqu'elle s'échelonne de 10^6

à 10^{11} virus par gramme de selles. Par contre, l'excrétion virale est relativement courte, en général inférieure à 10 jours. Cependant, des études récentes tendraient à montrer que pour les NLVs, dans près de 25 % des cas, l'excrétion virale pourrait durer au moins 15 jours.

Virus	Concentration dans les selles	Durée d'excrétion virale
<i>Rotavirus</i>	10^{10} / g	10 j
<i>Adénovirus 40 et 41</i>	10^{11} / g	5-12 j
<i>Astrovirus</i>	10^6 / g	12 j
<i>Norwalk-like viruses</i>	10^6 / g	3 j (jusqu'à 15 j dans 25% des cas)

Tableau n°4 : Durée et niveau d'expression fécale des virus responsables de gastro-entérites

En ce qui concerne la transmission par le milieu hydrique, la figure n°18 met en exergue les différentes voies de contamination possibles. De plus, parmi les virus transmissibles par ce milieu, les *Rotavirus* et les NLVs sont les plus fréquemment en cause dans les gastro-entérites. Ainsi, sur une étude réalisée par MEHNERT et STEWIEN (1993) à Sao Paulo, Brésil, 20% des échantillons d'eaux usées et 34% des échantillons d'eau de rivière contenaient des *Rotavirus*, avec un pic pendant les mois d'automne et d'hiver.

Les NLVs peuvent être à l'origine de TIA (toxi-infections alimentaires) par le biais de poissons crus, de crudités, de fruits ou de coquillages (figure n°18). Il s'agit en général de coquillages bivalves filtreurs tels que les moules, les coques ou les huîtres (tableau n°5).

Il faut enfin rappeler que la cuisson rapide des coquillages ne permet pas d'éliminer complètement le risque viral, puisque les NLVs résistent à la chaleur (30 min à 60°C).

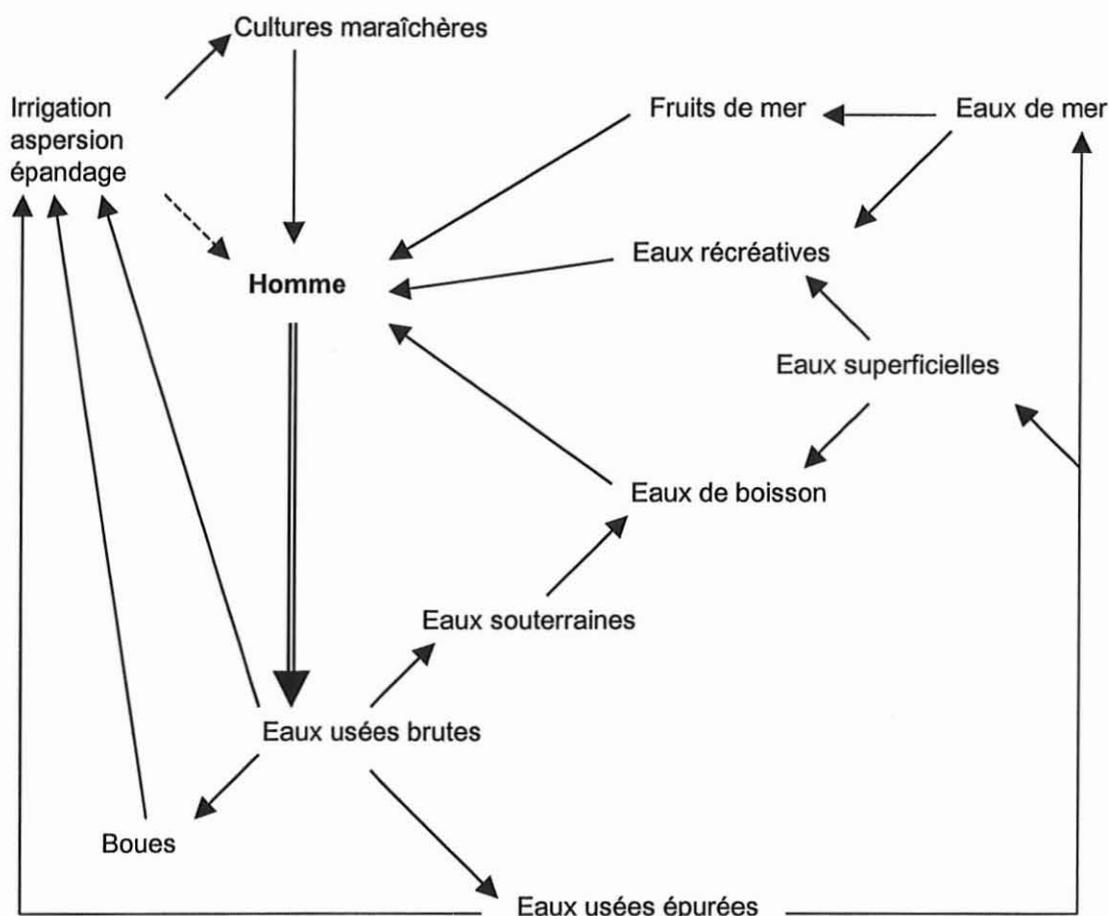


Figure n°18 : Schéma du cycle de contamination virale du milieu hydrique.
(D'après SCHWARTZBROD, 1997)

Virus	Origine de l'épidémie	Principaux caractères
NLVs	1992: huîtres (Hérault) 1994: palourdes (Charente-Maritime)	21 cas sur 104 convives (1) 10.000 cas en deux semaines (2)

Tableau n°5 : Deux épidémies de gastro-entérites virales liées à l'ingestion de coquillages en France
(1) DAURAT (1992); (2) CHARLET et FERCHAUD (1994)

D'autres voies de contamination ont également été avancées: il s'agit d'une part des aérosols qui accompagnent les vomissements au cours des infections à *Rotavirus* et à *Calicivirus*. D'autre part, le rôle des animaux comme réservoir potentiel a été démontré pour les *Rotavirus*, mais le passage de la barrière d'espèce reste hypothétique (NICAND et al., 1998).

Parmi ces voies de contamination, nous insisterons particulièrement sur les infections nosocomiales.

IV.1.2. Infections nosocomiales

IV.1.2.1. Définitions

Différentes définitions de ce phénomène sont actuellement données.

Selon les critères du *Center for Disease Control* d'Atlanta (CDC, 1988), une infection est définie comme nosocomiale si elle n'était pas présente ou en incubation à l'admission du patient à l'hôpital.

De plus, l'infection survenant dans les circonstances particulières suivantes est considérée comme nosocomiale:

- infection acquise à l'hôpital et devenant cliniquement manifeste à la sortie du patient,
- infection du nouveau-né résultant du passage dans la filière génitale.

Le seul critère à prendre en compte selon le CDC pour déterminer si une infection est nosocomiale est donc la postériorité de l'acquisition de cette infection par rapport à l'admission du patient. Ainsi les critères tels que le délai de survenue après l'admission, le type de microorganismes responsables, le terrain, sont exclus de la définition (BONACORSI, 1997).

Le Comité Technique national des Infections Nosocomiales du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité (1999) définit une infection comme nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Ce critère est applicable à toute infection.

Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour distinguer une infection d'acquisition nosocomiale d'une infection communautaire. Toutefois, il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection.

Enfin, certains auteurs définissent les infections nosocomiales intestinales comme les gastro-entérites aiguës (diarrhée aiguë avec ou sans vomissement ou fièvre supérieure à 38°C), survenant pendant ou après l'hospitalisation, plus de 72 heures après l'admission et moins de 5 jours après la sortie du service. Une infection présente à l'admission suivie d'une complication au cours de l'hospitalisation ne peut être considérée comme nosocomiale. Aucune preuve bactériologique ou virologique n'est nécessaire pour considérer une infection intestinale comme nosocomiale, (GRASSANO MORIN et al., 2000).

Les différentes voies de contamination par les principaux microorganismes rencontrés dans les infections nosocomiales sont présentées dans la figure n°19.

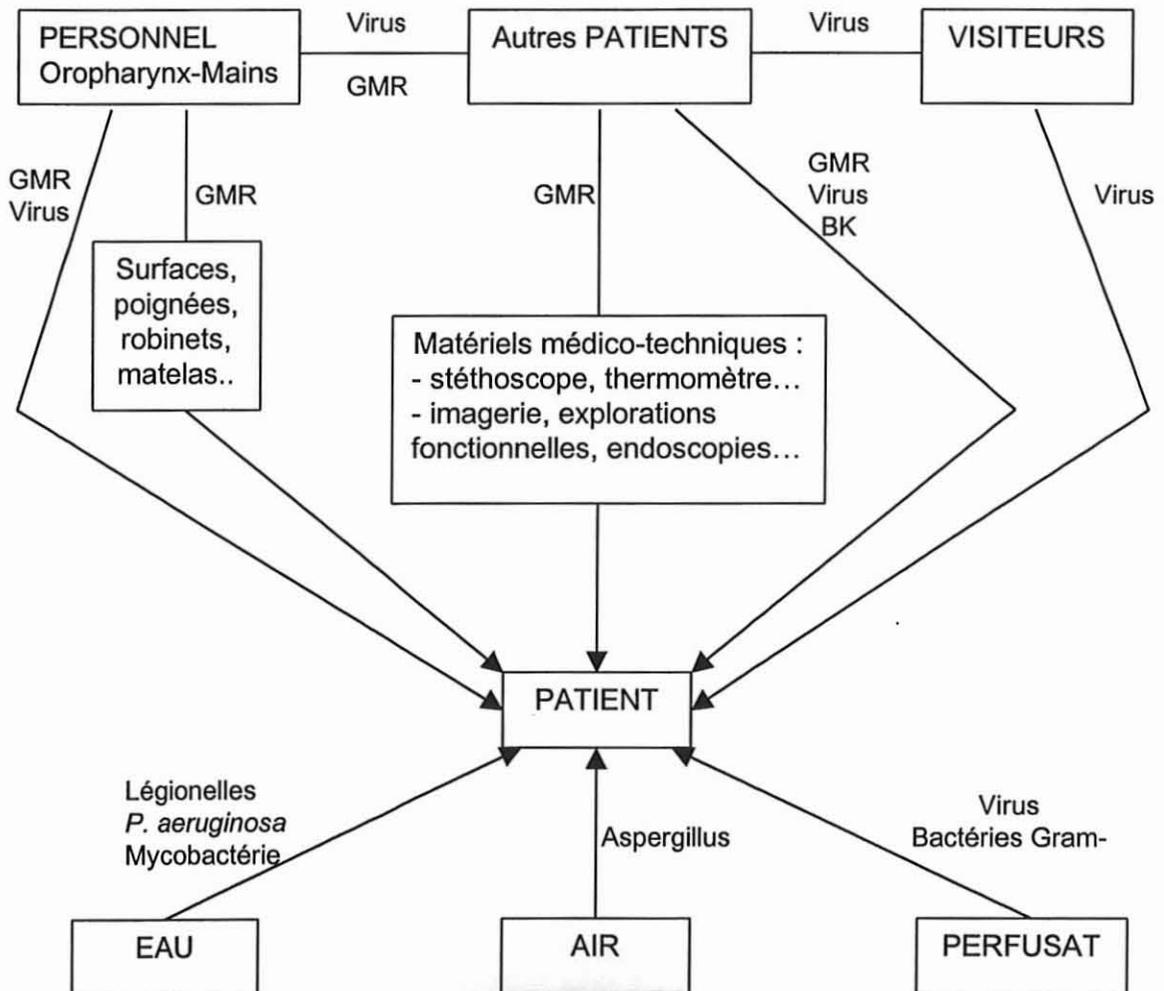


Figure n°19 : Sources et voies de contamination des principaux microorganismes rencontrés dans les infections nosocomiales exogènes et secondairement endogènes. (GMR = germes multirésistants) (D'après BONACORSI, 1997)

Les données au sujet des infections nosocomiales en pédiatrie sont relativement rares. Les taux rapportés varient en général entre 4 et 6 cas pour 100 admissions. Classées par site corporel, les infections nosocomiales pédiatriques touchent le plus fréquemment les tractus respiratoire (17-35%) et intestinal (16-24%).

Le nouveau-né présente un risque d'infection particulièrement élevé en raison de l'immaturation de son système immunitaire et de son tractus intestinal. A cela peuvent se joindre des risques propres à une éventuelle admission en milieu de soins intensifs.

IV.1.2.2. Infections nosocomiales intestinales virales

La particularité des infections virales nosocomiales par rapport aux atteintes bactériennes est que les mêmes virus sont responsables à la fois des infections communautaires et nosocomiales: il n'existe pas de flore virale particulière au système hospitalier. Les viroses hospitalières suivent d'ailleurs le même rythme saisonnier que les atteintes dans la population générale (GARBARG-CHENON, 1997).

La contamination oro-fécale est la principale source de diffusion des virus des gastro-entérites: par contact direct (mains sales). L'excrétion des *Rotavirus* pendant la période d'incubation, les formes asymptomatiques et la résistance du virus dans le milieu extérieur sont autant de facteurs qui participent à la transmission de l'agent pathogène. Le personnel soignant peut participer à la transmission du virus par voie manuportée.

Le nombre d'infections nosocomiales d'origine virale en pédiatrie est estimé à un tiers des infections hospitalières totales. Les gastro-entérites à *Rotavirus* arrivent en tête avec les bronchiolites à Virus Respiratoire Syncytial (VRS).

Une étude sur l'incidence des infections nosocomiales à *Rotavirus* en pédiatrie, présentée dans le tableau n°6, a été réalisée dans dix hôpitaux de la région Ouest. Cette incidence s'élève à 3.9% des entrées hivernales (il s'agit d'une

moyenne). D'autres études relèvent des taux de 7% et des chiffres comparables sont retrouvés dans les pays anglo-saxons tels que le Canada ou les États-Unis (GRASSANO MORIN et al., 2000).

Certains auteurs (ZANDOTTI et DE MICCO, 1997) estiment qu'en période épidémique, jusqu'à 50% des diarrhées à *Rotavirus* seraient nosocomiales.

Hôpitaux	Nombre d'entrées	Diarrhée à l'entrée %	Rotavirus à l'admission %	Rotavirus nosocomial %	Rotavirus sur bronchiolites %
Angers	79	-	-	-	2.5
Caen (1992)	523	19.7	8.2	5.2	16.4
Caen (1993)	617	24.6	11.5	5.3	16.2
Cholet	359	19.5	8.6	3.6	7.2
Fontenay	315	13.0	4.4	1.0	4.3
Lisieux	824	-	19.1	4.2	9.5
Nantes	587	18.4	5.5	2.9	7.4
Saint-Brieuc	331	23.6	5.4	3.6	7.4
Saint-Nazaire (1992)	426	-	6.1	-	7.6
Saint-Nazaire (1993)	311	18.0	3.5	2.6	4.8
Quimper (1992)	209	-	9.1	4.3	-
Quimper (1993)	730	-	16.3	3.4	-
Le Mans	472	15.9	1.7	0.4	1.2
Total	5783	17.3	10.8	3.9	8.8

Tableau n°6 : Incidence des infections nosocomiales à Rotavirus en pédiatrie, région Ouest. (D'après BRANGER, 1995)

Dans les maternités, des épidémies nosocomiales de souches avirulentes de *Rotavirus* ont été décrites. Elles ne provoquent pas de gastro-entérites, mais participent à l'immunité. Aucune explication n'est disponible pour l'instant.

Les infections nosocomiales intestinales infantiles semblent augmenter avec le nombre des admissions par jour et par mois (GRASSANO MORIN et al., 2000).

D'autres facteurs de risque sont mis en avant:

- la durée du séjour,
- la prématurité,
- l'absence d'allaitement maternel,
- un faible poids de naissance.

La fréquence des infections nosocomiales serait largement sous-estimée dans les études qui ne comptabilisent que les enfants atteints pendant l'hospitalisation. Le rappel téléphonique systématique des familles dans le mois après la sortie des enfants dont le motif d'admission n'était pas une gastro-entérite communautaire et n'ayant pas eu d'infection nosocomiale pendant leur séjour hospitalier permettrait une plus juste estimation de l'incidence des infections nosocomiales. Ainsi, dans une étude de GRASSANO MORIN et al., ce rappel a permis de "récupérer" 48 cas d'infections survenues à domicile (soit 5,8% des admissions et un tiers des infections nosocomiales intestinales totales).

Les conséquences de l'infection nosocomiale se mesurent en terme de prolongation d'hospitalisation pour le petit patient et de surcoût d'hospitalisation pour la collectivité.

IV.2. Incidence saisonnière

Les gastro-entérites virales présentent dans les pays tempérés un pic caractéristique au cours des mois les plus froids. Les *Rotavirus* seraient en particulier à l'origine de ce pic épidémique régulier.

Une comparaison de la saisonnalité des infections à *Rotavirus* à travers l'Europe, a permis d'une part de mettre en évidence que la France était certainement le pays où le pic était le plus régulier d'une année sur l'autre puisqu'il variait dans les autres pays dans une fourchette de 3 à 5 mois. D'autre part, un véritable motif géographique pouvait être établi (figure n°20): le pic d'infections à *Rotavirus* démarre habituellement en Espagne au mois de décembre, puis atteint la France en février, le Royaume-Uni en février ou mars et enfin les pays du Nord de l'Europe au mois de mars (Finlande et Pays-Bas).

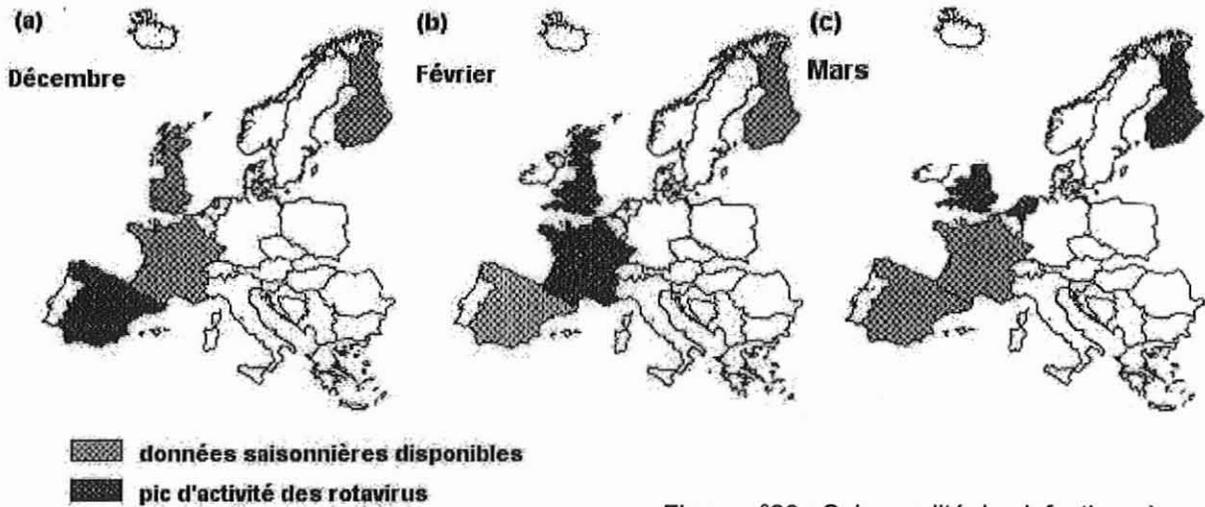


Figure n°20 : Saisonnalité des infections à *Rotavirus* à travers l'Europe (D'après KOOPMANS et BROWN, 1999)

Une dynamique géographique et une saisonnalité comparables sont retrouvées aux Etats-Unis (du Sud-Ouest vers le Nord-Est) (FLAHAULT, 1998).

Dans les pays chauds, ce caractère saisonnier est moins évident et en Afrique du Sud par exemple, les infections à *Rotavirus* sont endémiques toute l'année. La saison des pluies augmenterait tout de même d'un facteur 3 le risque de transmission des infections virales lorsque la source d'approvisionnement en eau est unique et superficielle et quand la chloration est déficiente.

IV.3. Surveillance épidémiologique

IV.3.1. En France

Une épidémie est confirmée quand l'incidence (nombre de nouveaux cas d'infection pendant une période déterminée) dépasse pendant deux semaines consécutives la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% d'un modèle de régression périodique de Serfling (figure n°21).

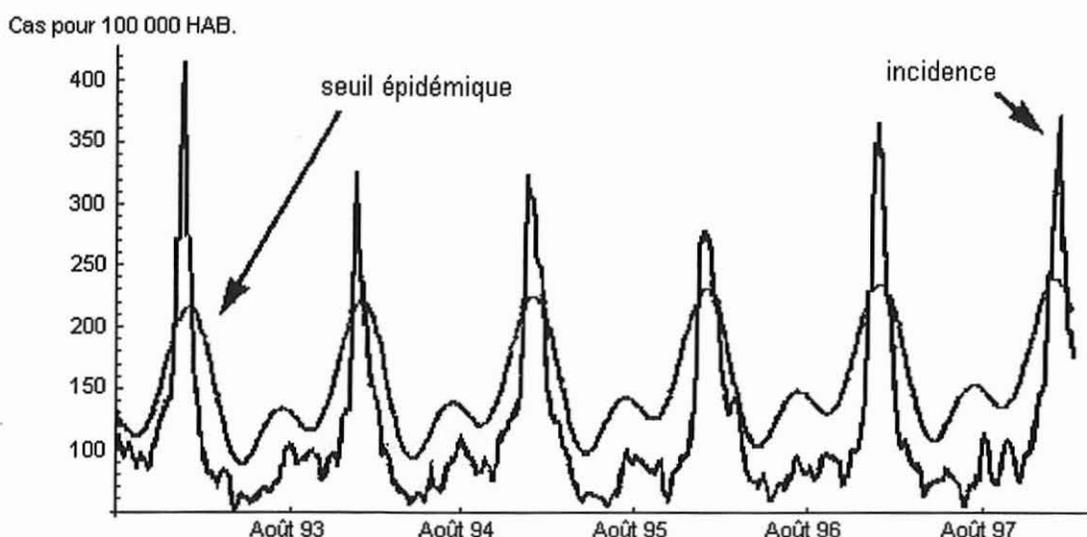


Figure n°21 : Incidence et seuil épidémique. (D'après DREAU,1998)

En France, un Réseau Sentinelles de médecins généralistes relié 24h/24 à une Unité de recherche en épidémiologie de l'INSERM travaillant en collaboration avec les autorités de Santé publique est chargé de la surveillance épidémiologique des diarrhées aiguës (VALLERON, 1998).

Ce système permet de détecter les épidémies et de donner une estimation minimale de leur taille. L'association d'études cas-témoins fournit des renseignements complémentaires tels que les facteurs de risque présents (ou absents). Des cartes sont dressées chaque mois pour faire état de la répartition géographique des cas de diarrhées aiguës. Les épidémies peuvent être ainsi comparées d'une année sur l'autre et des prévisions peuvent être établies.

Ces épidémies sont observées principalement et de façon répétitive entre décembre et mars de chaque année, sans que l'on ait aujourd'hui trouvé d'explication à cette régularité.

Ainsi pour l'hiver 2000, l'épidémie a débuté la dernière semaine du mois de décembre avec une incidence hebdomadaire de 359 cas pour 100 000 habitants (seuil épidémique national à 242 cas pour 100 000 habitants) (figure n°22). Les 9 régions présentant la plus forte incidence sont alors: Haute-Normandie (845), Languedoc-Roussillon (744), PACA (726), Picardie (723), Alsace (571), Bretagne

(429), Basse-Normandie (364), Rhône-Alpes (356) et Nord-Pas-De-Calais (237).
 (figure n°23)

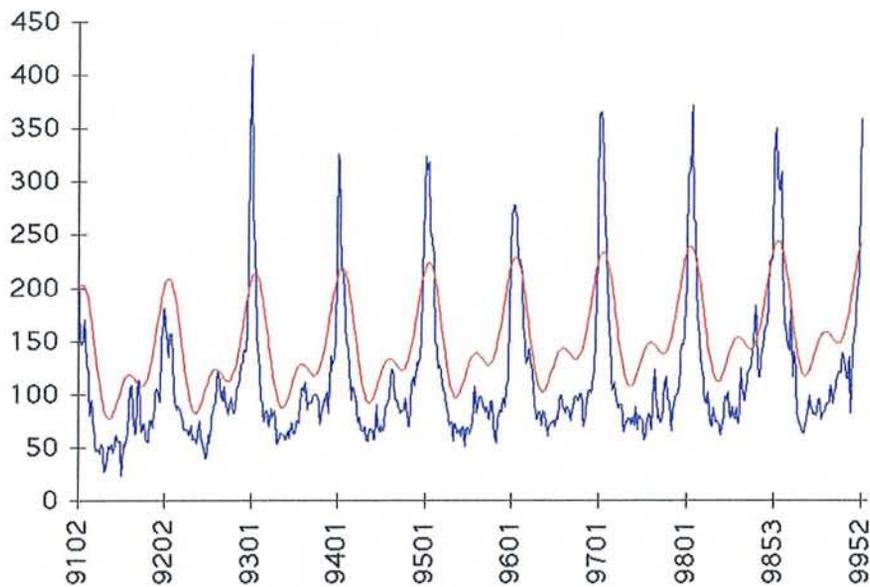


Figure n°22 : Incidence des diarrhées en cas pour 100 000 habitants (en bleu) et seuil épidémique calculé à partir d'une régression de Serfling (en rouge).
 (http://www.b3e.jussieu.fr/sentiweb/fr/bulletins/sentiweb-hebdo/serf_dia9952.html)

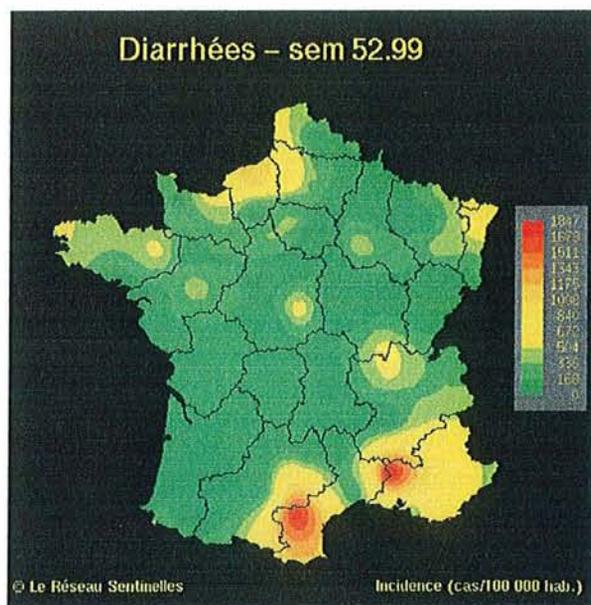


Figure n°23 : Diarrhées aiguës en nombre de cas pour 100 000 habitants (en rouge, les régions les plus touchées; en vert, les régions les moins touchées)
 (http://www.b3e.jussieu.fr/sentiweb/fr/bulletins/sentiweb-hebdo/serf_dia9952.html)

Elle s'est achevée la troisième semaine de février. Environ un million et demi de patients ont consulté leur médecin généraliste pour un épisode de diarrhée aiguë pendant les huit semaines d'épidémie.

IV.3.2. Dans le monde

Dans les pays industrialisés, 35 à 52% des enfants hospitalisés pour gastro-entérite ont une infection à *Rotavirus*. Les chiffres atteignent près de 80% en période épidémique pour les enfants de moins de 2 ans selon GENDREL et RAYMOND (1999).

En zone tropicale, le mode endémique est plus important que le mode épidémique.

Une étude épidémiologique réalisée à partir de données en provenance de 15 pays d'Afrique permet de penser que les *Rotavirus* représentent la cause la plus importante de diarrhée aiguë sévère parmi les enfants africains et que la plupart des souches qui circulent actuellement correspondent au sérotype G. La surveillance des sérotypes de *Rotavirus* dans les différents pays est essentielle pour sélectionner les sérotypes à inclure dans un futur vaccin.

On retrouve les sérotypes P2 et P9 en Inde, où l'on trouve des réassortiments *Rotavirus* humains et bovins, de même qu'au Brésil (P8-G5).

NLVs et SLVs pourraient être les causes les plus importantes de gastro-entérites au niveau de zones géographiques données (tableau n°7). Les souches NV/GII seraient prédominantes dans la plupart des pays (Japon, Canada, USA, UK, Australie, Afrique du Sud et Finlande) selon NAKATA et al. (2000).

Virus	Origine de l'épidémie	Principaux caractères
Virus Norwalk	Etats-Unis de 1976 à 1980	31 épidémies sur 74 recensées (42%) (1)
Rotavirus groupe A Virus Norwalk et Sapporo	Crèche de Sapporo (Japon) de 1976 à 1995 enfants < 2ans	28% des 36 épidémies observées 23% et 19% respectivement (2)
NLVs	Minnesota (USA) de 1981 à 1998	41% des épidémies d'origine alimentaire confirmée (3)
NLVs	Etats-Unis de janvier 1996 à juin 1997 37% origine alimentaire	96% des 90 épidémies étudiées <ul style="list-style-type: none"> • 43% crèches et hôpitaux • 26% restaurants et traiteurs (4)

Tableau n°7 : Epidémies de gastro-entérites virales à travers le monde
(1) NICAND et al. (1998); (2) NAKATA et al. (2000); (3) DENEEN et al. (2000);
(4) FANKHAUSER et al. (1998)

IV.4. Mortalité

Les maladies diarrhéiques se placent au 4^e rang des causes de mortalité dans le monde (derrière les insuffisances coronariennes, les maladies cérébrovasculaires et les infections respiratoires basses). Dans les PVD en particulier, les diarrhées causeraient chaque année 2,4 à 3,3 millions de décès d'enfants de moins de 5 ans d'après CUNLIFFE et al. (1998).

On estimait en 1985 à 125 millions le nombre de cas de gastro-entérites causées par les *Rotavirus* à travers le monde, entraînant chaque année 873 000 décès d'enfants de moins de 5 ans (un tiers des décès par diarrhée). Aujourd'hui la mortalité due aux diarrhées a diminué dans le monde entier, mais les *Rotavirus* seraient encore responsables de 600 000 décès par an, soit 5 à 6% des décès survenant chez les enfants de moins de 5 ans (GLASS et al., 1999). La plupart des victimes sont des enfants de pays en voie de développement (figure n°24).

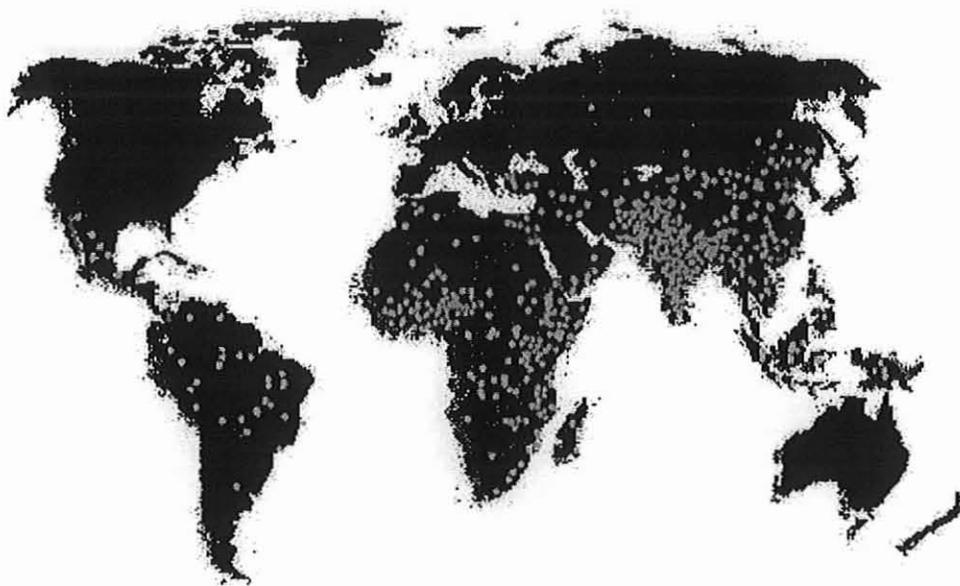


Figure n°24 : Répartition de la mortalité due aux *Rotavirus* (chaque point de la carte représente 1000 décès annuels). (D'après MAURICE, 1998)

En France, malgré la diminution de la mortalité par diarrhée aiguë, 30 à 40 décès d'enfants de moins de 5 ans y sont encore reliés chaque année.

V. ETUDE DE L'INCIDENCE DES GASTRO-ENTERITES AIGUES VIRALES DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE DE L'HOPITAL BEL-AIR DE THIONVILLE (57)

V.1. Objectifs

Le but de notre travail rétrospectif a été de mesurer l'incidence des gastro-entérites aiguës (GEA) virales dans un service de pédiatrie générale, en particulier les GEA à *Rotavirus*, par une approche épidémiologique et clinique.

Nous nous sommes intéressés à leur répartition saisonnière et à leurs conséquences en terme de durée d'hospitalisation. Nous avons également étudié la relation avec l'âge de l'enfant infecté. Parallèlement, nous avons cherché à mettre en évidence la gravité de l'expression clinique de ces gastro-entérites virales en étudiant le degré de déshydratation des enfants hospitalisés ainsi que l'importance du recours à la perfusion. En dernier lieu, nous avons recensé les GEA virales répondant aux critères de définition des infections nosocomiales.

Nous retiendrons la définition du Comité Technique national des Infections Nosocomiales.

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission est communément accepté pour distinguer une infection d'acquisition nosocomiale d'une infection communautaire.

V.2. Matériel et méthodes

L'étude a porté sur les enfants de moins de 15 ans hospitalisés pendant la période du 1^{er} octobre 1999 au 30 septembre 2000.

Pour ces enfants, nous avons pris en compte les résultats de recherche des *Rotavirus* dans les selles. Du 1^{er} octobre au 30 novembre 1999, la mise en évidence de *Rotavirus* dans les selles était pratiquée par un test d'agglutination sur latex (DAKOLEX *Rotavirus*®). Pour le mois de décembre 1999, deux protocoles ont été comparés : le test d'agglutination DAKOLEX® et un test immunochromatographique (ROTATOP®). De janvier à septembre 2000, les *Rotavirus* ont été détectés dans les selles par le test ROTATOP®.

Le degré de déshydratation a été mesuré sur le mois de février 2000, en fonction de l'importance de la perte de poids, et une méthode statistique a permis d'extrapoler le résultat à toute la période d'observation.

V.3. Résultats

V.3.1. Caractéristiques des cas de GEA virales observés

Sur les 4165 enfants hospitalisés pendant la période d'étude, 544 enfants (13.1%) ont développé les symptômes d'une GEA virale (motif de l'hospitalisation ou déclaration en cours d'hospitalisation) dont 262 (6.3%) étaient d'étiologie prouvée à *Rotavirus* (figure n°25).

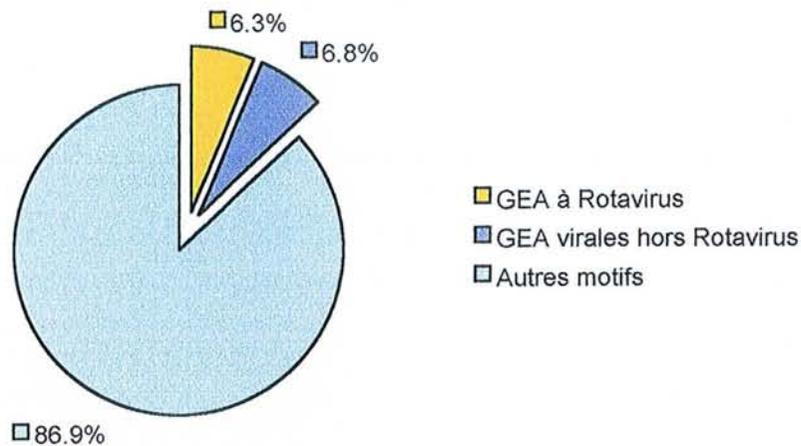


Figure n°25 : Incidence de la GEA virale comme motif d'hospitalisation
Période du 01/10/1999 au 30/09/2000

Sur les 544 enfants hospitalisés pour GEA virale, 411 (75.5%) avaient moins de 2 ans et le pourcentage était encore plus important pour les GEA à *Rotavirus*: 218 (83.2%) pour 262 cas (figure n°26).

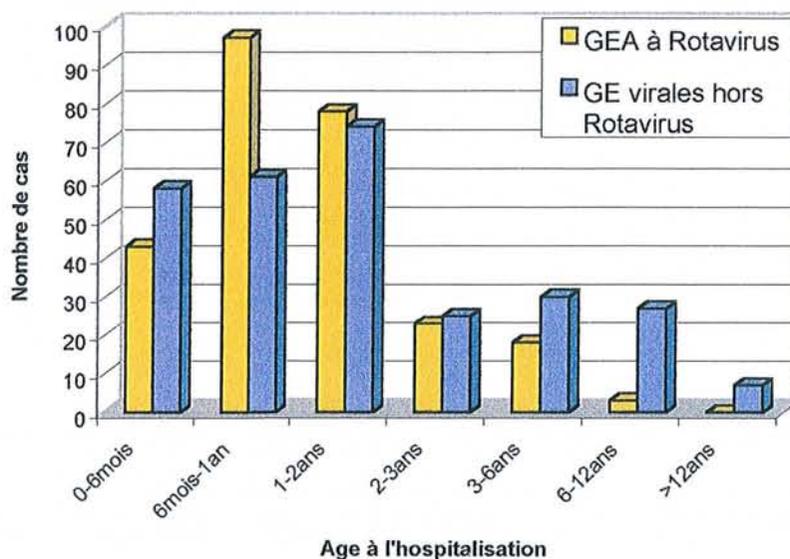


Figure n°26 : Age des enfants hospitalisés pour GEA virale
Période du 01/10/1999 au 30/09/2000

Globalement, les GEA virales s'exprimaient toute l'année avec une incidence maximale au mois de janvier. Pendant les mois d'hiver (décembre à avril), elles ont représenté 20% des motifs d'hospitalisation (figure n°27).

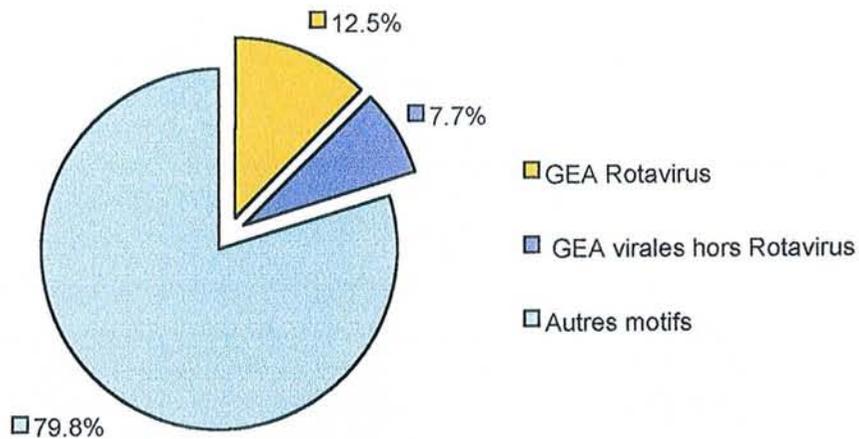


Figure n°27 : Incidence de la GEA virale comme motif d'hospitalisation
Période du 01/12/99 au 30/04/00

La répartition sur l'année des cas de GEA virale a mis en évidence un caractère saisonnier des GEA à *Rotavirus*, avec une prépondérance pendant les mois d'hiver (242 cas entre décembre et avril, soit 92.4% des infections à *Rotavirus*) et un pic au mois de mars (figure n°28).

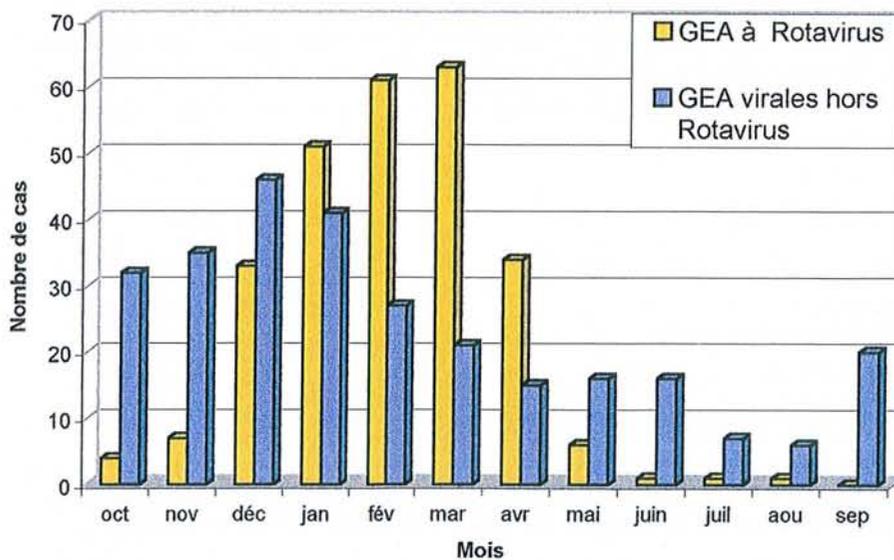


Figure n°28 : Répartition des cas de GEA virale sur une année
Période du 01/10/1999 au 30/09/2000

La durée d'hospitalisation modale était de 3 jours, comme le montre la figure n°29 (le mode correspond à la durée de séjour pour laquelle l'effectif des enfants est le plus important).

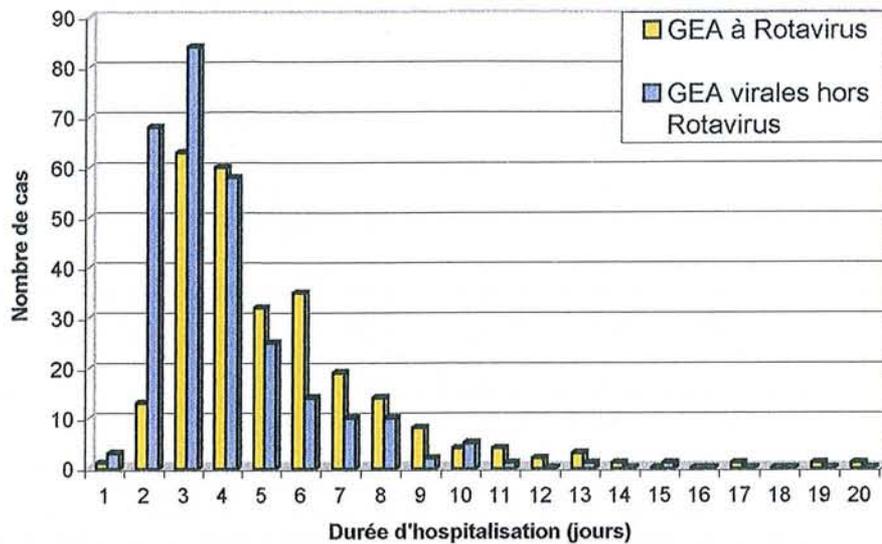


Figure n°29 : Durée d'hospitalisation pour GEA virale
Période du 01/10/1999 au 30/09/2000

Sur les 262 enfants hospitalisés pour GEA à *Rotavirus*, 20 (7.6%) présentaient conjointement des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS), et avaient tous moins de 2 ans.

V.3.2. Déshydratation et perfusion

L'incidence de la déshydratation et du recours à la perfusion a été étudiée sur le mois de février 2000 (tableau n°7).

FEVRIER 2000		Nourrissons 0-8 mois	Enfants 8 mois-5 ans	Total
Nombre de cas de GEA virales		31	56	87
Cas de déshydratation (perte de poids PP en %)	5<PP<10%	6 (19.4%)	21 (37.5%)	27 (31%)
	PP≥10%	2 (6.4%)	0	2 (2.3%)
	Total	8 (25.8%)	21 (37.5%)	29 (33.3%)
Nombre de cas nécessitant une perfusion		4 (12.9%)	15 (26.8%)	19 (21.8%)

Tableau n°8 : Répartition des cas de déshydratation et de perfusion en fonction de l'âge
Mois de février 2000

Le découpage en deux classes d'âge suit celui pratiqué au niveau du service (deux unités pédiatriques distinctes selon que l'enfant est âgé de plus ou moins de 8 mois). Un seul cas de déshydratation était signalé chez un enfant de plus de 5 ans (il n'a pas été pris en compte ici).

Les résultats observés sur le mois de février 2000 peuvent être extrapolés à toute la période d'étude (tableau n°8) en appliquant la méthode statistique suivante:

L'observation d'un pourcentage p_0 sur un échantillon de n cas ($n \geq 30$) permet d'assigner au pourcentage inconnu p l'intervalle de confiance à 95%: $p_0 \pm 1.96 \times \sqrt{(p_0 \times (1-p_0) / n)}$.

OCTOBRE 1999- SEPTEMBRE 2000	Nourrissons 0-8 mois	Enfants 8 mois-5 ans	Total
Nombre de cas de GEA virales	193	351	544
Cas de déshydratation (PP>5%) au seuil de signification de 5%	25.8% ± 0.2	37.5% ± 0.1	33.3% ± 0.1
Nombre de cas nécessitant une perfusion au seuil de signification de 5%	12.9% ± 0.1	26.8% ± 0.1	21.8% ± 0.1

Tableau n°9 : Estimation du nombre de cas de déshydratation et de perfusion
Période du 01/10/1999 au 30/09/2000

Nous constatons qu'il y a globalement moins d'enfants déshydratés parmi les enfants de moins de 8 mois que parmi les enfants plus âgés (25.8% contre 37.5%) mais ces nourrissons sont parfois sujets à déshydratation sévère (2 cas contre 0 au mois de février). Nous pouvons expliquer ce phénomène d'une part par le fait que les parents consultent en général plus rapidement et plus facilement lorsque l'enfant est en bas âge (notion de "panique"). D'autre part, la déshydratation intervient plus rapidement et s'exprime plus gravement chez le petit enfant du fait de son faible poids.

Concernant les perfusions, le constat est identique: la nécessité de recourir à la perfusion est moindre chez les enfants de moins de 8 mois que chez les enfants plus âgés (12.9% contre 26.8%). L'explication tient une fois encore au fait que

l'hospitalisation intervient plus tôt dans l'évolution clinique pour les nourrissons et qu'une réhydratation orale suffit dans la plupart des cas.

V.3.3. Infections nosocomiales

Sur les 4165 enfants hospitalisés pendant la période, 37 (0.9%) ont déclaré cliniquement une GEA virale plus de 48 heures après leur entrée dans le service pédiatrique (état infectieux des patients à l'admission inconnu). Ces 37 cas de GEA virale répondant à la définition d'infections nosocomiales représentaient 6.8% des GEA virales. Sur ces 37 cas, 21 répondaient au diagnostic virologique de GEA à *Rotavirus* (8.0% des GEA à *Rotavirus*).

L'étude du caractère saisonnier a permis de retrouver 28 (75.7%) de ces GEA virales nosocomiales pendant les mois d'hiver (décembre à avril). C'est au mois de janvier qu'a été enregistré le plus grand nombre de cas d'infections nosocomiales.

La période entre l'admission et la survenue d'une diarrhée variait entre 2 et 10 jours avec une valeur modale de 4 jours. Il reste difficile d'évaluer l'importance de la durée d'hospitalisation comme facteur de risque.

Sur les 21 cas de GEA à *Rotavirus* nosocomiales, 8 (38%) étaient associées avec une bronchiolite à VRS (pathologie initiale).

La fréquence des gastro-entérites aiguës virales nosocomiales, en particulier à *Rotavirus*, est très variable selon les travaux. En effet, les modalités des études qui s'y rapportent sont rarement identiques, d'autant qu'il n'existe pas une mais plusieurs définitions des infections nosocomiales.

L'association forte retrouvée entre la bronchiolite à VRS et l'infection nosocomiale à *Rotavirus* a été souvent décrite. Elle peut être expliquée par le parallélisme de survenue des 2 épidémies ainsi que par l'importance de la durée d'hospitalisation pour infection à VRS.

En conclusion et à l'issue de cette étude, il apparaît les caractéristiques suivantes :

- 13 % des enfants hospitalisés développaient une GEA virale,
- 6% des enfants hospitalisés développaient une GEA à *Rotavirus*,
- 75% des enfants présentant une GEA virale avaient moins de 2 ans,
- l'incidence des GEA virales était supérieure en hiver (décembre à avril : 20% des hospitalisations), avec un pic au mois de janvier,
- la durée d'hospitalisation modale était de 3 jours,
- 8% des enfants présentant une GEA à *Rotavirus* développaient également une bronchiolite à VRS,
- les enfants âgés de plus de 8 mois étaient comparativement plus fréquemment déshydratés et perfusés que les moins de 8 mois. Par contre, chez ces derniers, la déshydratation s'exprimait plus sévèrement,
- 7% des GEA virales étaient d'origine nosocomiale et représentaient 1% des entrées.

VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les virus que nous avons étudiés sont difficiles ou impossibles à isoler par la culture cellulaire, aussi différentes techniques ont été mises en place pour détecter leur présence ou celle de leurs antigènes dans les échantillons de selles, qui constituent le prélèvement de choix. Cependant, la plupart des techniques décrites (ME, IME, kits commercialisés en immunochromatographie ou en agglutination latex) possèdent une limite de détection aux environs de 10^6 particules virales par gramme de selles.

Le diagnostic indirect, de peu d'utilité dans le diagnostic des infections, est plutôt utilisé dans le cadre d'études épidémiologiques (dépistage des sujets immuns).

VI.1. Prélèvement de selles

Le recueil des selles se fait en flacon stérile. Les selles peuvent être conservées soit 2 à 3 jours à $+4^{\circ}\text{C}$, soit par congélation à -20°C .

Cependant, il est préférable de réaliser rapidement une suspension à 20% en tampon PBS (Phosphate Buffer Saline) et après centrifugation lente de recueillir le surnageant qui sera soit analysé immédiatement, soit congelé à -20°C .

Dans tous les cas il convient de se référer au protocole établi par les laboratoires fournisseurs.

L'intérêt de l'examen virologique des selles existe essentiellement pour les situations épidémiques, et en particulier chez les enfants vivant en collectivité.

VI.2. Visualisation par microscopie électronique

VI.2.1. Microscopie électronique (ME)

Il s'agit de la méthode de référence à laquelle sont normalement comparées toutes les autres techniques.

Les virus impliqués dans les épisodes de GEA présentent des caractères morphologiques particuliers qui facilitent leur reconnaissance au microscope électronique. Mais les selles peuvent contenir des particules *virus-like*, de formes et de dimensions compatibles avec celles des virus. L'identification des virus n'est donc pas toujours possible.

La ME est limitée par une sensibilité et une spécificité moyennes, et elle est difficilement applicable en routine. Son avantage réside dans la possibilité de mettre en évidence plusieurs virus, co-responsables de gastro-entérites.

VI.2.2. Immunomicroscopie électronique (IME)

Elle est plus spécifique que la ME et peut permettre l'observation d'amas viraux et une caractérisation des antigènes viraux.

Ces deux méthodes ne sont pas réalisées dans tous les laboratoires d'analyse médicale car elles nécessitent un équipement particulier et coûteux. De plus, elles ne sont pas adaptées à l'analyse de grandes séries d'échantillons.

VI.3. Recherche des antigènes viraux

Les techniques, utilisant des anticorps polyclonaux ou monoclonaux, permettent une recherche directe des antigènes dans les selles, ceux-ci y étant très concentrés pour certains virus (*Adénovirus*, *Rotavirus*).

Les techniques les plus utilisées en laboratoires de ville et hospitaliers sont l'immunochromatographie et l'agglutination latex. De manière générale, pour ces techniques, les anticorps anti-*Rotavirus* sont dirigés spécifiquement contre des antigènes communs au groupe A et les anticorps anti-*Adénovirus* sont dirigés spécifiquement contre un antigène commun à tous les sérotypes.

Ces méthodes rencontrent tout de même des problèmes de spécificité, mais aussi de sensibilité en cas de concentration virale en-dessous du seuil de détection ou de souches n'appartenant pas au type ou groupe contre lequel est dirigé l'anticorps servant à la détection (par exemple *Rotavirus* non A).

Nous détaillerons plus particulièrement les techniques utilisées par le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Bel-Air de Thionville pendant notre période d'étude.

VI.3.1. Immunofluorescence

Cette méthode est peu utilisée pour le diagnostic direct à partir des selles.

Elle permet le sérotypage des *Rotavirus*, des *Adénovirus* et des *Astrovirus* à partir des cultures cellulaires. Son intérêt est donc essentiellement épidémiologique.

VI.3.2. RIA (Radio-Immuno-Assay)

Cette technique utilise un marqueur radioactif. Elle est donc peu utilisée en routine. Elle est d'ailleurs rarement mentionnée dans les publications.

VI.3.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Ces méthodes sont fondées sur l'utilisation de phases solides (cupules de polystyrène, billes, membrane) sensibilisées avec des anticorps, et le plus souvent

un système biotine-avidine pour accroître la sensibilité. Les lectures sont possibles à l'œil nu mais surtout par spectrophotométrie. Les réactions sont réalisables dans des séries automatisables, mais des tests unitaires ont également été développés (technique en tubes).

Les méthodes immunoenzymatiques permettent de mettre en évidence les spécificités de groupe et sont particulièrement bien adaptées à l'examen d'un grand nombre de prélèvements. Elles sont décrites comme étant de très bonne sensibilité.

VI.3.4. Immunochromatographie

Le principe de base est la migration d'un complexe antigène-anticorps capturé par d'autres anticorps immobilisés au niveau d'une zone test.

Nous développerons à titre d'exemple la technique ROTATOP[®] (laboratoire ALL DIAG)

Il s'agit d'une trousse de détection des *Rotavirus* dans les selles (utilisée au CHR Bel-Air sur la période de janvier à octobre 2000).

Ce test contient une combinaison d'un anticorps monoclonal et d'un anticorps polyclonal spécifiques des *Rotavirus* du groupe A. L'anticorps monoclonal est conjugué à une particule d'or colloïdal, et l'anticorps polyclonal est fixé à la membrane du test. Si l'échantillon de selles contient du *Rotavirus*, celui-ci se lie à l'anticorps marqué à l'or colloïdal et le complexe migre par capillarité le long de la membrane pour être capturé au niveau de l'anticorps polyclonal.

Un résultat positif est visualisé par une bande mauve au niveau de la zone test (le gel colloïdal support des particules d'or est mauve). Ce résultat est validé par l'apparition d'une deuxième bande au niveau de la zone contrôle où migre l'excès d'anticorps marqués (figure n°31).

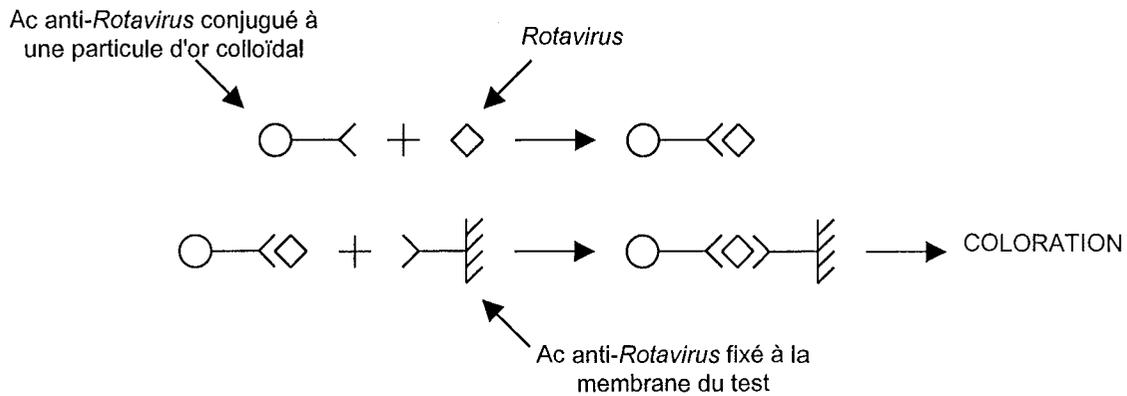


Figure n°30 : Principe du test Rotatop® (Ac = anticorps)

Une extraction suivie ou non de centrifugation est réalisée au préalable à partir d'un échantillon de selles. La lecture s'effectue en 3 à 10 minutes. La sensibilité et la spécificité sont équivalentes à celles de la ME et de l'ELISA.

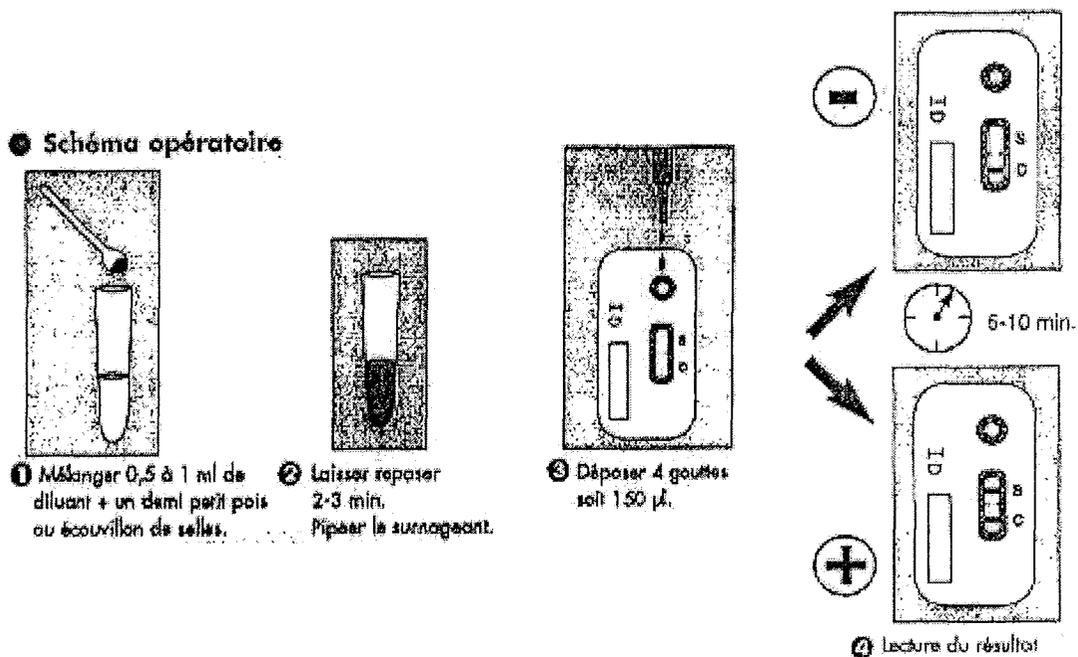


Figure n°31 : Schéma opératoire de la trousse de détection des *Rotavirus* dans les selles ROTATOP®. (D'après Laboratoire ALL DIAG, 1999)

Il existe également des kits du même type permettant la détection conjointe des *Rotavirus* et des *Adénovirus* dans les selles : DIARLEX MB® (laboratoire FUMOUCHE), Rota/Adeno Combi-Stick® qui détecte les antigènes spécifiques des *Rotavirus* de groupe A et B (laboratoire BMD), Combo Rota/Adeno Stick® (laboratoire ALL DIAG).

L'immuno-chromatographie est de plus en plus utilisée aujourd'hui car elle allie de bons résultats en sensibilité et en spécificité à une grande rapidité d'exécution et de lecture.

VI.3.5. Agglutination de particules de latex sensibilisées

Le principe de base de cette réaction est la formation d'agglutinats visibles à l'œil nu par formation d'un complexe antigène-anticorps, celui-ci étant fixé sur une particule de latex.

Nous décrivons à titre d'exemple le test DAKOLEX[®] (laboratoire J2L ELITECH), utilisé au CHR Bel-Air d'octobre 1999 à janvier 2000 pour détecter les *Rotavirus* dans les selles.

Les anticorps utilisés sont des anticorps polyclonaux de lapin spécifiques des *Rotavirus* de groupe A. Un contrôle positif est réalisé à partir d'antigènes de *Rotavirus* bovin inactivé (réaction croisée). Un contrôle négatif consiste en des particules de latex sensibilisées par des immunoglobulines de lapin (mise en évidence des réactions non spécifiques).

Après extraction et centrifugation à partir d'un échantillon de selles, l'agglutination est visible en 2 minutes. La sensibilité est de 93% versus ELISA (supérieure à la ME et à l'électrophorèse en gel de polyacrylamide PAGE) et la spécificité est de 100% versus ME et PAGE (supérieure à l'ELISA).

Il existe également des tests combinés pour la détection des *Rotavirus* et des *Adénovirus* : DIARLEX ROTA-ADENO[®] (laboratoire FUMOUCHE), Slidex Rota-Adéno Kit (laboratoire BIOMERIEUX).

La technique d'agglutination de particules de latex est de maniement simple, facile à interpréter et de faible coût, ce qui la rend particulièrement bien adaptée à des recherches ponctuelles. Sa sensibilité est cependant moins bonne et sa spécificité peut être mise en défaut lorsque les selles sont souillées par du sang. Un

autre inconvénient majeur est son inadaptation pour traiter les grandes séries d'échantillons.

Il est intéressant de noter que cette année, beaucoup de trousseaux combinés ont été commercialisés pour la détection conjointe des *Rotavirus* et des *Adénovirus* dans les selles, aussi bien en immunochromatographie qu'en agglutination latex.

VI.4. Recherche de génome viral

L'étape préalable à toutes ces techniques est l'extraction des acides nucléiques par le phénol-chloroforme.

VI.4.1 Electrophorèse en gel de polyacrylamide (PAGE)

Le principe de cette technique est la migration dans un champ électrique des molécules d'acide nucléique en fonction de leur poids moléculaire. La révélation est réalisée grâce au bromure d'éthidium, drogue intercalante qui se glisse entre les bases des acides nucléiques (fluorescence orange) ou par le nitrate d'argent.

Cette technique est facilement réalisable, mais sans atteindre la sensibilité de l'amplification génique. De plus, elle nécessite un équipement rarement disponible dans un laboratoire de routine. Elle est réservée aux études épidémiologiques, en particulier lors d'infections à *Rotavirus*. En effet, l'existence d'un génome segmenté peut permettre l'identification rapide d'un *Rotavirus* et le classement de ce *Rotavirus* selon son électrophorétype obtenu par migration.

VI.4.2. Hybridation moléculaire

L'hybridation moléculaire consiste en l'appariement par complémentarité des bases de deux séquences nucléotidiques complémentaires. Le duplex formé peut être de type ADN/ADN, ADN/ARN ou ARN/ARN. Il n'y a donc pas d'étape d'amplification. Les sondes nucléotidiques utilisées pour la détection des acides nucléiques viraux peuvent être marquées par un isotope radioactif (le plus courant étant le ^{32}P) ou par un marqueur non radioactif. Dans ce dernier cas, le système de marquage le plus fréquemment utilisé est le couple avidine (ou streptavidine)/ biotine qui permet d'améliorer la sensibilité de la méthode.

Cette méthode n'est pas utilisée en routine.

VI.4.3. Amplification génique (polymerase chain reaction ou PCR)

La PCR correspond à l'amplification élective d'une séquence d'ADN double-brin, effectuée in vitro par extension itérative de deux amorces, situées de part et d'autre de la région considérée, grâce à une ADN-polymérase. L'amplification est effectuée par la répétition de cycles de dénaturation / hybridation / extension qui assure une duplication exponentielle de chaque brin.

Excepté les *Adénovirus*, tous les virus responsables de GEA étudiés sont à ARN et nécessitent donc une étape préalable de rétrotranscription (RT-PCR) avant l'amplification.

En dehors du choix des amorces, du système et des conditions d'amplification, du nombre de cycles, un problème majeur réside dans le fait que les selles sont fréquemment inhibitrices de l'amplification. Il n'existe pas de procédé optimal d'extraction, même si la technique phénol/chloroforme suivie d'une purification avec de la poudre de fibre de cellulose améliore les performances, notamment pour les *Rotavirus*.

Cette technique peut être 100 voire 1000 fois plus sensible que les techniques immunologiques. Elle reste non pratiquée en routine.

La RT-PCR est notamment utilisée pour rechercher dans les échantillons d'eau ou encore dans les coquillages filtreurs les souches de NLVs mises en évidence dans les selles des patients. Elle a d'ailleurs contribué à la prise de conscience de l'importance des *Calicivirus* humains comme agents responsables de cas sporadiques et d'épidémies de gastro-entérites.

Hybridation moléculaire et RT-PCR sont précieuses pour recueillir des informations épidémiologiques (caractérisation des souches) et pour la recherche sur les stratégies vaccinales.

En conclusion et parmi les méthodes principales de diagnostic direct des virus responsables de gastro-entérites résumées en tableau n°10, les techniques de routine les plus utilisées sont l'immunochromatographie et l'agglutination de particules de latex sensibilisées. Les autres techniques décrites nécessitent un équipement spécifique ou sont trop lourdes à gérer en routine.

Virus	Méthodes de diagnostic direct
<i>Rotavirus</i>	ME, IME, Elisa, Immunochromatographie et Agglutination latex (groupes A et B), Hybridation moléculaire, RT-PCR pour groupes A, B, C
<i>Norwalk-like viruses</i>	ME, IME, RIA, Elisa*, Hybridation moléculaire, RT-PCR
<i>Sapporo-like viruses</i>	ME, IME, RIA, Elisa, Hybridation moléculaire, RT-PCR
<i>Astrovirus</i>	ME, IME, RIA, Elisa, Hybridation moléculaire, RT-PCR
<i>Adénovirus entériques</i>	ME, IME, Elisa, Immunochromatographie, Agglutination latex, Hybridation moléculaire, PCR

Tableau n°10 : Principales méthodes de diagnostic direct des virus entériques.

* Une technique Elisa spécifique existe pour les virus Norwalk, Snow Mountain et Hawaï, mais n'est pas commercialisée.
(D'après NICAND et al., 1998)

VII. THERAPEUTIQUE

Le traitement d'une gastro-entérite aiguë chez l'enfant a deux objectifs essentiels:

- prévenir ou corriger la déshydratation,
- empêcher la dénutrition.

C'est avant tout la prise en charge de la déshydratation qui constitue le point clé de la surveillance et du traitement. La prescription de médicaments anti diarrhéiques, antiémétiques ou de laits de régime est le plus souvent inutile.

Les différents aspects de la prise en charge des gastro-entérites aiguës sont résumés en figure n°32.

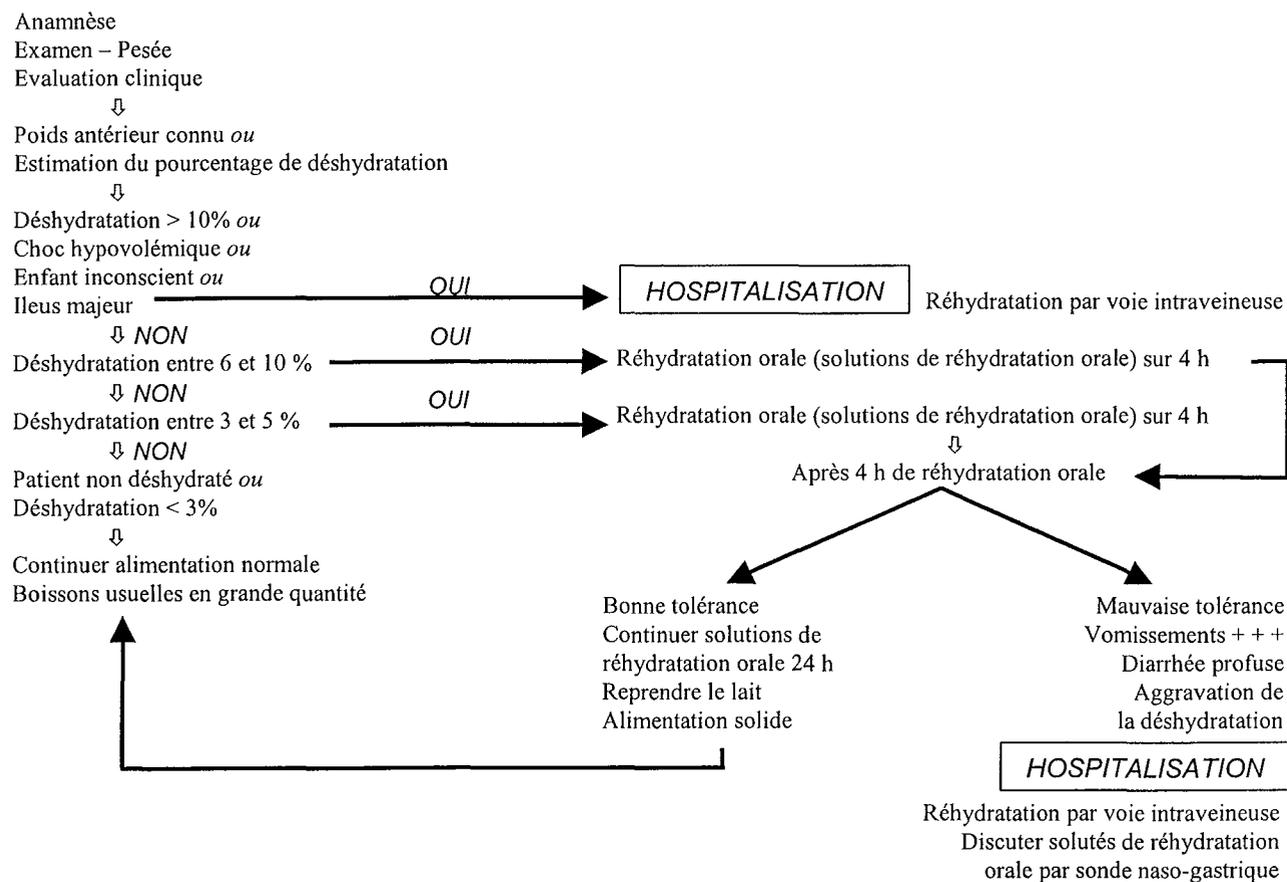


Figure n°32 : Prise en charge d'une diarrhée aiguë de l'enfant (D'après OLIVES, 1999).

VII.1. La réhydratation

VII.1.1. Les solutions de réhydratation orale (SRO)

Sauf en cas de déshydratation sévère (>10%) ou de vomissements rebelles imposant la réhydratation par voie intraveineuse, il est préconisé de recourir aux SRO.

Ces solutions dérivent par leur composition de la solution OMS (Organisation Mondiale de la Santé) mise au point pour la diarrhée sécrétoire du choléra (forte teneur en sodium). La formule des solutions commercialisées dans les pays industrialisés est adaptée à la concentration moindre en électrolytes du liquide de diarrhée. Une solution hypoosmolaire à base de riz comme source de glucides serait d'ailleurs selon certains auteurs mieux adaptée que la solution OMS à la réhydratation des enfants atteints de diarrhée aiguë dans les pays en voie de développement (GUARINO, 2000).

D'autres auteurs préconisent de recourir dans la formule des SRO à de l'amidon de tapioca (WAPNIR et al., 1998). Enfin le zinc et les acides aminés sont également considérés comme adjuvants potentiels aux formules de SRO, (GUANDALINI, 2000 ; RHOADS, 1998).

Seule la composition très précise en sels et sucre des sels de réhydratation orale permet de retenir l'eau dans le compartiment vasculaire du corps et de l'empêcher de passer dans le tube digestif. Les variations de composition portent sur la présence ou non de bicarbonates pour compenser l'acidose, de polymères du glucose pour optimiser l'acceptation et augmenter l'apport calorique en gardant une faible osmolarité (tableau n°11).

SRO	Sucre (g/l)	Sodium (Meq/L)	Potassium (Meq/L)	Osmolarité Mosm/L	Tampon
OMS	Glucose (20)	90	20	310	Citrate
Adiaril®	Glucose (20) Saccharose (20)	49	25	326	Bicarbonate et gluconate
GES 45®	Glucose (20) Saccharose (20)	49	25	298	Bicarbonate et citrate
Alhydrate®	Saccharose (20) Dextrine Maltose (60)	60	20	240	Citrate
Lytren®	Glucose(9) Dextrine Maltose (42.5)	50	25	240	Citrate et gluconate

Tableau n°11 : Principales solutions de réhydratation à la dilution normale (1 sachet pour 200 mL d'eau). Il existe également: Hydrigoz®, Fanolyte®, Viatol® et Picolite®.
(D'après VIDAILHET et al., 1997a).

Aucune boisson de remplacement n'existe dans le commerce comme le montre la composition des boissons présentées à titre de comparaison dans le tableau n°12. Un malentendu doit être dissipé à propos des colas, qui font partie des conseils traditionnellement fournis par le bouche-à-oreille pour soigner les diarrhées des jeunes enfants. Les colas ont effectivement des propriétés antiémétiques (en partie dues à leur forte teneur en sucres), mais ne peuvent en aucun cas être utilisés pour réhydrater l'enfant (forte osmolarité et faible teneur en sodium, en potassium et en base).

	Cola	Jus de pommes
Sucres (mmol/L)	700	690
Na (mmol/L)	2	3
K (mmol/L)	0	32
Bases (mmol/L)	13	0
Osmolarité (mOsm/L)	750	730

Tableau n°12 : Composition de deux boissons usuelles
(D'après BELLAICHE et MAHUT, 1998)

Les SRO doivent être utilisées de manière exclusive pendant 4 à 12 heures.

Elles sont présentées en sachets de poudre à dissoudre dans l'eau à raison d'un sachet pour 200 mL d'eau faiblement minéralisée. Cette solution doit être proposée très fréquemment à l'enfant, de préférence rafraîchie, pour qu'il boive autant qu'il le souhaite, sans pour autant le forcer. A titre indicatif, le volume proposé

de SRO doit être équivalent au poids perdu plus les apports basaux, soit environ 50 à 100 mL/kg/4h (American Academy of Pediatrics, 1996). Il est conseillé de proposer la solution toutes les 10 à 20 minutes dans les 4 à 6 premières heures de la réhydratation, puis toutes les 2 à 3 heures. Une fois reconstituée, la solution se conserve 24 heures au réfrigérateur.

Si l'enfant refuse la SRO, c'est le plus souvent parce qu'il est peu ou pas déshydraté: dans ce cas; il convient de le faire boire normalement en veillant à proposer des apports liquidiens au moins équivalents à 100mL/kg/j sous forme de boissons diverses. Cependant, la déshydratation pouvant s'installer très rapidement, il faut expliquer aux parents les principaux signes d'alarme et leur conseiller de continuer à proposer régulièrement la SRO, par exemple toutes les heures, en plus des boissons habituelles.

Les vomissements sont le plus souvent dus à une cétose de jeûne avec un mécanisme d'autoentretien. Dans ce cas, il faut recourir à la cuillère voire à la seringue plutôt qu'au biberon, et à un refroidissement de la SRO pour apaiser l'estomac. La SRO sera proposée en prises encore plus fréquentes mais en quantités modérées : toutes les 10 minutes pendant 1 heure (fractionner davantage). Si ces prises sont bien tolérées, leur volume sera très progressivement augmenté pour entamer une véritable réhydratation orale.

Chez l'enfant nourri au sein, l'allaitement ne doit pas être arrêté, mais les biberons de solutions de réhydratation seront proposés entre les tétées pendant 24 heures. La réintroduction des tétées régulières se passe toujours sans problème et il est très rare d'observer une intolérance au lactose chez ces enfants (<http://www.medhermes.fr>).

Dans tous les autres cas, il convient d'insister auprès des parents pour qu'ils ne mélangent pas les SRO à l'alimentation, ou à d'autres boissons comme les jus de fruits ou les sirops (grenadine,...), car cela perturberait la concentration et l'équilibre osmolaires.

Cependant l'enfant ne doit pas être laissé plus de 24 heures sous SRO uniquement, même si les selles persistent, car il ne reçoit pas de calories (HADDAD, 1998).

Une étude prospective réalisée en 1996 auprès de 326 nourrissons de moins de 6 mois hospitalisés pour diarrhée aiguë concluait à l'utilisation insuffisante des SRO et à la nécessité d'efforts d'information auprès des médecins et du public (MARTINOT et al., 1997). Des constatations similaires de sous-utilisation des SRO aux Etats-Unis comme en Afrique ou en Asie ont été réalisées.

Les obstacles à une prescription et une administration optimale des SRO sont aussi divers que leur prix, leur non-remboursement par la sécurité sociale, leur goût, les exigences des parents qui acceptent mal la persistance de selles liquides. Dans les pays en voie de développement, l'explication tiendrait plus à un comportement sociologique qui ferait de la survenue d'une diarrhée un événement banalisé. Les campagnes de santé ayant en réaction pris un ton alarmiste, les familles attendent un effet thérapeutique spectaculaire et immédiat des SRO, ce qui conduit de nombreux médecins à hésiter à recourir à leur prescription. Aux Etats-Unis, l'explication tiendrait plutôt à un recours excessif à la voie veineuse, qui, elle, est remboursée et nécessite moins d'implication de la part des équipes soignantes.

Des tentatives dans le sens d'un remboursement des SRO sont actuellement en cours auprès des organismes d'assurance maladie. De plus il est nécessaire d'expliquer aux parents l'intérêt des SRO, ainsi que les modalités de leur administration. En dehors des effets prouvés sur la réduction de la mortalité, les SRO présentent les avantages majeurs d'une réhydratation non traumatisante pour les enfants et sur le plan strictement financier, d'économies substantielles en journées d'hospitalisation et en médicaments adjuvants (RHOADS, 1998).

L'hospitalisation sera envisagée pour une perte de poids de plus de 10%, en cas d'échec de la réhydratation orale ou si le praticien estime que l'entourage du nourrisson est incapable de mener à bien la réhydratation à domicile.

VII.1.2. La voie veineuse

Une voie veineuse sera mise en place pour une déshydratation évaluée à plus de 10% du poids du corps ou en cas de vomissements rebelles empêchant toute tentative de réhydratation orale (intolérance gastrique absolue) ou encore en cas de refus d'alimentation.

Le volume perfusé sera adapté au bilan des entrées et des sorties. Les volumes à administrer peuvent être évalués par la mesure de la perte de poids en sachant qu'une perte de 1kg correspond à un déficit de 1 litre contenant environ 140 mmol de sodium. La moitié du volume perfusé le sera pendant les 4 à 8 premières heures du traitement pour une durée totale d'en général 24 heures (en fonction de l'évolution clinique). Le soluté perfusé sera à priori du G5 (3g NaCl/L, 1.5g KCl/L et 1g gluconate de calcium/L) associé à du sérum salé isotonique (chlorure de sodium à 0.9%), adaptés à la diurèse et aux ionogrammes sanguins et urinaires.

En cas de collapsus, celui-ci sera traité en urgence en utilisant du sérum salé isotonique, sur la base de 20mL/kg à perfuser en 20 minutes, voire des macromolécules.

L'administration de bicarbonate de sodium en cas d'acidose métabolique n'est pas indispensable, car la restauration d'une volémie efficace, en améliorant la perfusion des organes et tissus à l'origine de l'acidose, suffit à corriger progressivement le pH (COCHAT et GILLET, 1999).

VII.1.3. Surveillance

La surveillance de l'évolution clinique et biologique est fondamentale. De manière générale, la prise en charge de l'enfant souffrant de gastro-entérite se fonde plus sur la surveillance de la courbe de poids que sur celle des selles (GOEPP, 1998).

- A domicile:
 - poids au moins toutes les 12 heures,
 - signes de déshydratation (signe du pli cutané, cernes, apathie, soif),
 - selles, vomissements,
 - diurèse,
 - température.

Si la prise en charge de la diarrhée est confiée aux parents, le pédiatre demandera à revoir l'enfant dans les 24 heures pour contrôler l'évolution de la perte de poids (sur la même balance) et de l'état d'hydratation.

- A l'hôpital
 - poids, conscience, diurèse, état clinique d'hydratation, hémodynamique (pouls, tension artérielle, temps de recoloration cutanée), température, entrées et sorties,
 - ionogramme sanguin au bout des 8 premières heures puis toutes les 12 heures,
 - urémie, créatininémie, ionogramme urinaire,
 - pH et réserve alcaline sanguins, protides totaux.

Une poche à recueil d'urines sera posée dès l'arrivée de l'enfant.

VII.2. La réalimentation

Elle doit être précoce: elle débute après 12 à 24 heures de repos digestif au maximum.

Elle va dépendre essentiellement de l'âge de l'enfant, de la gravité de l'épisode diarrhéique et du type d'alimentation antérieure, mais les habitudes de prescription peuvent être très différentes selon les pédiatres. L'alimentation, avec ou sans lactose, reste l'objet de débats.

VII.2.1. Chez les enfants de plus de 6 mois

Bien que la progressivité de la réintroduction du lait soit encore souvent préconisée, de nombreux pédiatres la jugent inutile en général (OLIVES, 1999).

En effet des études ont comparé des groupes d'enfants réalimentés au lait à concentration croissante en 3 à 4 jours à des groupes réalimentés directement au lait reconstitué à concentration normale. Les conclusions sont que l'on n'observe aucune différence sur la durée du syndrome diarrhéique, aucune différence sur l'incidence des rechutes chez les enfants de plus de 6 mois et un meilleur appétit et une meilleure prise de poids chez les enfants réalimentés plus rapidement ; par contre, l'incidence de rechute est plus fréquente chez les nourrissons de moins de 6 mois. Une meilleure évolution semble donc être obtenue en réalimentant rapidement les enfants de plus de 6 mois (ROCOUR-BRUMIOUL, 1998).

Les aliments à réintroduire dans un régime antidiarrhéique apportant des calories sont:

- la carotte, le riz, les céréales
- les bananes mûres, les pommes crues (râpées)
- les viandes blanches (non grasses) et grillées
- les yaourts

Il existe des formules diététiques à base de carottes et de riz en poudre à reconstituer (CARIL[®]) ou en biberons prêts à l'emploi (CAROGIL[®]). De nombreuses préparations traditionnelles font actuellement l'objet d'études contrôlées dans les pays où la diarrhée est un problème de santé publique (DUPONT, 1999).

Les aliments interdits sont les sucres rapides, les légumes verts (fibres longues et fermentescibles), les crudités, les fruits (sauf pommes et bananes), les aliments dits laxatifs (épinards, oranges, pruneaux), les plats épicés ainsi que les aliments ou boissons glacées.

Ce régime sera poursuivi parallèlement à l'apport de boisson sous forme de SRO pendant 24 à 36 heures.

VII.2.2. Chez les enfants de moins de 6 mois

Il convient pour les nourrissons de moins de 6 mois de réintroduire le lait plus prudemment, un retour à une concentration normale en 2 à 4 jours maximum paraissant indiqué.

Il est recommandé d'utiliser une formule sans lactose pendant 1 semaine à 1 mois (tableau n°13): en effet, plus de 50% des bébés de moins de 6 mois seraient transitoirement intolérants au lactose après une gastro-entérite à *Rotavirus*, et plus de 30% après une gastro-entérite d'une autre origine en raison de la diminution de l'activité lactasique intestinale (ROCOUR-BRUMIOUL, 1998).

Un régime identique sera instauré en cas de diarrhée prolongée (>7jours) et pour une durée elle aussi prolongée (1 à 3 mois).

Pour les enfants ayant une alimentation diversifiée (à partir de 4 mois), les recommandations restent les mêmes que précédemment.

VII.2.3. Chez les enfants de moins de 3 mois

En-dessous de 3 mois, en plus de l'exclusion du lactose, il est recommandé de recourir à des substituts du lait à protéines hydrolysées également appelés formules semi-élémentaires (tableau n°13). Il s'agit d'un régime dit "d'éviction des protéines du lait de vache" (PLV), qui sera observé pendant 1 mois. La sensibilisation aux protéines du lait de vache secondairement à une gastro-entérite aiguë est possible mais difficilement quantifiable chez ces nourrissons, alors qu'elle est rare après l'âge de 4 mois.

Un régime identique sera instauré chez l'enfant à terrain fragile c'est-à-dire dénutri ou atopique. Ainsi, si l'enfant est à un lait hypoallergénique dans un but préventif, les protéines du lait de vache ou de soja ne seront pas introduites à l'occasion de l'épisode diarrhéique (CHOURAQUI, 1996).

Hydrolysats de protéines sans lactose	ALFARE® DIARIGOZ® GALLIAGENE PROGRESS® NUTRAMIGEN® PEPTI-JUNIOR® PREGESTIMIL® PREGOMINE®
Hydrolysats de protéines avec lactose	LACTOPREGOMINE®
Substitut du lait sans lactose	AL110® DIARGAL® O-LAC® HN-RL®/HN25®(appauvris en lactose) MODILAC SANS LACTOSE® NOVALAC DIARINOVA® GALLIA SOJA® MODILAC SOJA® PROSOBEE® (soja)

Tableau n°13 : Principales formules lactées diététiques indiquées pour la réalimentation des nourrissons de moins de 6 mois après un épisode de diarrhée aiguë.

VII.3. Thérapeutiques adjuvantes

VII.3.1. Les médicaments "traditionnels"

Les traitements médicamenteux n'ont que très peu de place dans le traitement des gastro-entérites aiguës du nourrisson, comme le souligne l'OMS au travers de ses recommandations concernant l'usage rationnel des médicaments dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant (1992).

La prescription de ces médicaments est en fait souvent favorisée par la pression des parents. Plusieurs sont proposés:

- Les médicaments diminuant la motricité intestinale, comme les opiacés, peuvent être dangereux en favorisant la pullulation microbienne et en introduisant le risque d'iléus paralytique. Ils sont contre-indiqués chez l'enfant avant 2 ans.
- Depuis la fin de l'année 2000, un médicament antidiarrhéique à usage pédiatrique a été commercialisé: il s'agit du TIORFAN®, poudre orale en sachets qui existe en dosage nourrisson (10mg) ou enfant (30mg). Le mécanisme

d'action de cette molécule (racécadotril) est une activité antisécrétoire intestinale pure. Il s'agirait du seul médicament dont l'efficacité et l'innocuité aient réellement été démontrées dans les diarrhées aiguës de l'enfant.

La poudre peut ou non être mélangée à l'alimentation ou à la boisson de l'enfant (sous réserve que le médicament soit pris immédiatement en totalité). La posologie consiste en une prise d'emblée, suivie de trois prises réparties dans la journée (tableau n°14). Le traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

Age	Nombre de sachets
1-9 mois (< 9 kg)	1 sachet à 10mg /prise
9-30 mois (9 à 13 kg)	2 sachets à 10mg /prise
30 mois-9 ans (13 à 27 kg)	1sachet à 30mg /prise
> 9 ans (> 27 kg)	2 sachets à 30mg /prise

Tableau n°14 : Schéma posologique du TIORFAN®

- Un antiémétique comme le VOGALENE® pourra être prescrit pour améliorer la tolérance gastrique en cas de vomissements associés bien que l'opinion consensus y soit opposée (effets secondaires).
- Les produits dits absorbants (à base de pectine, caroube, kaolin) ou protecteurs de la muqueuse intestinale n'ont pas une efficacité démontrée.
Le SMECTA® par exemple a un effet sur la consistance des selles (plus moulées) et sur leur nombre, mais pas sur les pertes hydroélectriques elles-mêmes (pas d'effet sur la guérison de la diarrhée, médicament de confort).
- Les antibiotiques sont inutiles puisqu'il s'agit de gastro-entérites virales.

VII.3.2. Prébiotiques et probiotiques

Beaucoup d'études ont été réalisées sur les probiotiques et les prébiotiques. Rappelons qu'un probiotique est un complément alimentaire microbien vivant qui

exerce une action bénéfique sur son hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal et sa santé en général, alors qu'un prébiotique est un ingrédient alimentaire non digestible qui exerce une action bénéfique sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité métabolique d'un nombre limité de bactéries du gros intestin et en favorisant ainsi sa santé générale (SHERMAN, 1999).

Il semble que les ferments lactiques du yaourt aient une action au niveau du duodénum: ils stimuleraient l'immunité locale, faciliteraient le transit et amélioreraient la digestion du lactose. Il est de même reconnu que la flore des enfants nourris exclusivement au sein est très riche en bactéries du genre *Bifidus* et que ces mêmes enfants ont moins d'épisodes diarrhéiques que les autres. Il semble en effet que les bifidobactéries et en particulier *Bifidobacterium* et *Lactobacillus rhamnosus* souche GG aient un effet spécifique sur la réponse immunitaire intestinale à IgA sécrétoires, (MOREAU, 2000 ; OBERHELMAN et al., 1999).

Les probiotiques pourraient notamment prévenir dans les pays en voie de développement les cas de diarrhée persistante (plus de 2 semaines) qui représentent dans ces pays 3 à 10% des cas de diarrhée aiguë. Les modalités d'administration optimales de ces bifidobactéries en particulier en fréquence et en quantité sont actuellement à l'étude.

Il existe des formules lactées enrichies en probiotiques: GUIGOZ TRANSIT® 1 et 2.

Il existe également des formules lactées enrichies en prébiotiques: GALLIA LACTOFIDUS® 1 et 2 par exemple, et des médicaments à visée antidiarrhéique d'origine microbienne sous forme de sachets ou de gélules : LACTEOL FORT® à base de *Lactobacillus acidophilus* (microorganismes tués) ou ULTRA-LEVURE® à base de *Saccharomyces boulardii* (microorganismes vivants, flore de substitution).

En conclusion, nous proposons dans le tableau n°15 la marche à suivre pour réaliser un traitement optimal des gastro-entérites aiguës

I	Utilisation de SRO pour la réhydratation
II	Solution hypotonique (Na 60mmol/L, glucose 74-111mmol/L) (*)
III	Réhydratation orale rapide, sur 3-4 h
IV	Ensuite, retour rapide à l'alimentation normale
V	Utilisation de laits spéciaux non justifiée en général
VI	Utilisation de laits dilués non justifiée
VII	Poursuite de l'allaitement maternel dans tous les cas
VIII	Maintien du SRO jusqu'à la fin des diarrhées
IX	Pas de thérapeutiques adjuvantes inutiles

Tableau n°15 : Les 9 piliers d'un bon traitement de la gastro-entérite aiguë

(*) Notons que les solutions hypotoniques conviennent uniquement aux enfants des pays développés. En effet, bien que plusieurs études aient déjà démontré qu'une solution de faible osmolarité soit aussi efficace et sûre pour les enfants des PVD, la composition recommandée par l'OMS avec une concentration plus forte en Na est toujours d'actualité. (D'après GUANDALINI, 2000)

VIII. PROPHYLAXIE

La prophylaxie des gastro-entérites infantiles repose essentiellement sur le respect des règles d'hygiène dans les familles et les collectivités d'enfants (hôpitaux, crèches,...).

VIII.1. Règles 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. La plus importante pratique hygiénique de routine est le lavage des mains avant et après chaque contact.

En 1982, l'OMS a lancé une analyse méthodique de 18 types d'interventions non vaccinales susceptibles de prévenir les maladies diarrhéiques. Ces interventions ont été classées en fonction de leur rentabilité, en termes d'efficacité, de coût, et de facilité de mise en œuvre. La synthèse a été actualisée et publiée en 1997. Trois interventions portant sur les règles d'hygiène classiques, réalisables dans les pays en développement, se sont révélées être parmi les plus efficaces. Il s'agit de l'amélioration des pratiques de sevrage, de l'amélioration de la distribution d'eau et des installations sanitaires et de la promotion de l'hygiène personnelle et domestique (SCLAFER, 1998).

- Des consignes simples doivent être données aux mamans au moment du sevrage en particulier dans les pays en voie de développement: lavage des mains avant la préparation de l'alimentation des nourrissons, utilisation d'eau bouillie pour reconstituer les aliments en poudre (ébullition de 5 minutes),

utilisation d'un bol et d'une cuillère à la place d'un biberon pour donner une bouillie, et éviter de conserver du lait ou de la bouillie préparée à l'avance.

- Le tout-à-l'égout est une avancée considérable dans la lutte contre les maladies transmissibles par voie oro-fécale. Ce système permet également de mettre en œuvre en temps utile des mesures prophylactiques appropriées type surchloration ou interdiction temporaire de consommation de l'eau d'un réseau de distribution. La surveillance virologique de routine en amont est préconisée essentiellement pour les zones à risque telles que les zones conchylicoles.
- Au niveau de la promotion de l'hygiène personnelle et domestique, trois messages paraissent primordiaux:
 - Lavage des mains, surtout après défécation, après nettoyage des fesses du nourrisson, avant de manger, et avant de préparer l'alimentation.
 - Evacuation des selles surtout des jeunes enfants et des nourrissons. Devant tout patient présentant un tableau clinique évocateur d'infection virale à transmission oro-fécale, les selles seront désinfectées par l'eau de Javel ou par le crésylol sodique.
 - Maintien de l'eau de boisson hors de toute contamination.

VIII.2. Règles d'hygiène en milieu hospitalier: prévention des infections nosocomiales

La prévention passe par le respect de règles d'hygiène intra-hospitalières simples mais strictes, comme le nettoyage et la désinfection des surfaces et le lavage des mains avant et après chaque soin. Ces mesures doivent être systématisées. En effet, certaines études (anciennes) rapportent un portage manuel du *Rotavirus* chez 79% des personnes assurant des soins à des enfants infectés par le *Rotavirus* (GOUYON et POTHIER, 1989)

Les produits utilisés doivent présenter une activité virucide. Rappelons que les virus des gastro-entérites aiguës sont de manière générale très résistants. La norme virucide actuellement en vigueur en France dans le domaine médical est la norme AFNOR NFT72-180 décrite pour les *Poliovirus* et les *Adénovirus* type 5. Une norme virucide européenne devrait bientôt voir le jour; elle prendrait en compte l'activité virucide sur les *Rotavirus*.

Il est important de rappeler qu'il ne faut en aucun cas réduire les temps de contact pour faire face à l'urgence ou au manque de matériel, ni diminuer les doses de produits volontairement pour minimiser un risque de toxicité ou involontairement par erreurs de dilution pour des désinfectants disponibles concentrés (eau de Javel,...).

Des différences de sensibilité pouvant exister entre les souches d'un même genre, il convient de surveiller aussi la sensibilité des souches virales qui circulent dans l'environnement au cours du temps (CHAMBON et al., 1999).

En ce qui concerne les virus impliqués dans les gastro-entérites aiguës, les produits efficaces sont notamment: le glutaraldéhyde, l'eau de Javel et le soluté de Dakin.

De plus, il convient d'éviter les hospitalisations inutiles, de favoriser les alternatives à l'hospitalisation et de raccourcir la durée de l'hospitalisation. Ces dispositions ont d'ailleurs contribué à diminuer la durée d'hospitalisation en pédiatrie, supérieure à 10 jours en 1970, à environ 5 jours actuellement.

VIII.2.1. Exemple des mesures préconisées par l'unité d'hygiène hospitalière du CHR Metz-Thionville (57)

Formation et sensibilisation du personnel hospitalier sont régulièrement mises en œuvre par les services d'hygiène des hôpitaux.

L'acquisition des gestes à pratiquer pour prévenir les infections nosocomiales est évaluée par des audits pratiques dont le résultat détermine la nécessité d'une

nouvelle formation. Des cycles de formation et d'évaluation des pratiques se succèdent ainsi pour améliorer la prise en charge du risque nosocomial.

PRECAUTIONS INDISPENSABLES	BOX INDIVIDUEL OU REGROUPEMENT GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS (COHORTE)
<p>1) <u>Personnel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Equipe médicale * IDE * Puéricultrices * ASH * Techniciens de surface * Kinésithérapeutes * Autres 	<p><u>Lavage hygiénique des mains</u> avant de sortir du box. Utilisation de la solution hydro-alcoolique après chaque soin.</p> <p><u>Tenue:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Surblouse ou tablier plastifié: oui, pour tout contact avec l'enfant ou manipulation d'objets contaminés. - Masque: non. - Gants: oui, à usage unique (stériles ou non en fonction du soin) pour tout contact avec l'enfant ou manipulation d'objets contaminés (changes et manipulation de linge). - Surchaussures: non. - Coiffe: non. <p><u>Dossiers médical et infirmier:</u> ne rentrent pas dans la chambre.</p>
<p>2) <u>Patient</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Liquides biologiques contaminés <ul style="list-style-type: none"> - urines, selles - vomissements * Déchets * Tenue * Linge * Vaisselle * Déplacements 	<p>Couches: circuit des déchets contaminés Technique du bassin protégé: selles et urines recueillies dans un sac poubelle, retourner le sac contenant les selles et urines, l'emballer dans un deuxième sac poubelle. Même principe pour les pots et les chaises percées.</p> <p>Utiliser des haricots à usage unique.</p> <p>Circuit des déchets contaminés</p> <p>Utiliser le linge de l'hôpital.</p> <p>Manipuler avec des gants à usage unique. Éliminer sous double emballage: sac hydrosoluble + sac à linge en polyamide rouge (Thionville) ou sac à linge en tissu étiqueté "contaminé" (Metz).</p> <p>Préférer l'usage unique. Sinon, tremper dans de l'eau de Javel à 1,2° Chlore pendant 15 mn, avant entretien habituel. Biberons/tétines: entretien habituel</p> <p>Réduire au minimum les sorties. Prévenir le service d'accueil et les brancardiers du type d'isolement mis en place. Désinfection des surfaces avec un produit actif sur le <i>Rotavirus</i>.</p>
<p>3) <u>Matériel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Matériel de soins - stéthoscope - tensiomètre 	<p>Préférer l'usage unique. Individualiser le matériel réutilisable. En cas d'impossibilité, nettoyer et désinfecter après usage.</p> <p>Désinfecter au Dakin ou à l'Alcool modifié.</p> <p>Entretien par immersion dans un détergent/désinfectant instruments ou par essuyage humide avec un détergent/désinfectant sols-surfaces.</p>

<p>- thermomètre au Gallium?</p> <p>* Matériel de toilette et de soins</p> <p>* Jouets</p>	<p>A demeure dans la chambre. Désinfection dans un détergent/désinfectant instruments après utilisation.</p> <p>A changer lors de chaque change ou toilette (gant, serviette). Savon doux liquide individuel. Cuvette individuelle, entretien avec un détergent désinfectant sols/surfaces. Décontaminer les surfaces servant au nursing après chaque soin avec un détergent désinfectant sols/surfaces.</p> <p>Lavables. De préférence personnels. Ne pas les sortir de la chambre. Laver au savon doux. Rincer. Tremper dans de l'eau de Javel à 12° Chlore pendant 15 min. Rincer abondamment.</p>
<p>4) <u>Chambre</u></p> <p>* Entretien quotidien</p> <p>* Entretien à la sortie</p>	<p>Entretien en dernier. Procédure habituelle avec un détergent désinfectant sols/surfaces.</p> <p>Entretien avec un détergent/désinfectant sols-surfaces Puis désinfection par dispersat dirigé ou produit actif sur <i>Rotavirus</i></p>
<p>5) <u>Visiteurs</u></p> <p>* Tenue</p> <p>* Consigne</p>	<p>Informers les visiteurs des procédures d'isolement. Surblouse: oui, pour tout contact avec l'enfant. Gants: oui, à usage unique non stériles lors des soins.</p> <p>Lavage hygiénique des mains avant de sortir de la chambre.</p>
<p>6) <u>Durée de l'isolement et/ou des précautions</u></p>	<p>7 jours</p>

Tableau n°16 : Conduite à tenir en cas de diarrhée aiguë à *Rotavirus*
D'après l'Unité d'Hygiène Hospitalière-CHR Metz-Thionville (1999)

VIII.2.2. Cas particulier des services pédiatriques

L'hospitalisation en service pédiatrique est soumise à des contraintes spécifiques qui doivent être prises en compte pour l'organisation optimale de la lutte contre les infections nosocomiales :

- Il s'agit tout d'abord du lien entre l'enfant et ses parents, qui doit être préservé sous la forme d'hospitalisation conjointe ou de liberté des visites notamment. Le soignant doit également continuer à jouer un rôle relationnel important sous forme de jeux, de prise de l'enfant dans les bras.

- Il faut ensuite tenir compte des vagues épidémiques de maladies infantiles contagieuses qui peuvent rapidement submerger les services.

Il paraît indispensable que le soignant porte une surblouse individualisée pour chaque enfant, au moins en période épidémique.

Le rôle de la proximité dans la transmission des infections nosocomiales et par conséquent l'importance de sectoriser les pathologies en période épidémique apparaissent essentiels. Dans les unités de nouveaux-nés ou dans les unités de pédiatrie générale en période épidémique d'infection virale, il peut être souhaitable de considérer tout entrant comme suspect, c'est à dire de l'isoler les premiers jours, sinon de ne mettre ensemble que des enfants admis le même jour (principe de la cohorte).

VIII.3. Les difficultés à l'élaboration d'un vaccin

L'OMS a identifié *Rotavirus*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* entérotoxinogènes (ETEC) et *Salmonella typhi* comme priorités pour le développement de vaccins contre les pathologies entériques.

Pour les *Rotavirus*, la vaccination des populations enfantines à risque permettra une avancée décisive dans les pays en développement. La progression réalisée dans ce domaine depuis 15 ans est considérable, même si elle rencontre de nombreuses difficultés. L'OMS s'est fixé comme objectif la réduction d'au moins 35% du nombre d'hospitalisation pour diarrhées sévères dues aux infections à *Rotavirus* chez les enfants de moins de 2 ans.

Un candidat vaccin vivant qui avait franchi avec succès les différentes étapes d'évaluation vers la commercialisation, et qui avait finalement été mis sur le marché américain en septembre 1998 (ROTASHIELD®), a été retiré en juillet 1999 car suspecté d'avoir entraîné 15 cas d'invagination intestinale aiguë (fréquence de 1/20000 environ). Aucune preuve n'est cependant disponible à ce jour. Il s'agissait d'un vaccin "jennérien" quadrivalent combinant les gènes VP7 des 4 sérotypes de

Rotavirus les plus fréquemment rencontrés (G1 à G4), et préparé par réassortiment de souches (humain-simien) (IVANOFF et NEIRA, 1998). Il était administré par voie orale en 3 doses à 2, 4 et 6 mois.

La prudence reste donc plus que jamais de mise dans ce domaine et il est probable qu'il faille attendre encore au moins 5 ans du fait de la nécessité de procéder à des essais cliniques élargis pour voir réapparaître un nouveau candidat vaccin *Rotavirus* de type "jennérien" (PHALIPON et SANSONETTI, 2000).

D'autres facteurs entrent en jeu au niveau de l'approche vaccinale: il ne suffira pas d'avoir un bon vaccin, il faudra encore qu'il soit facile à utiliser, qu'il ne soit pas trop coûteux (système de prix différentiel pour les pays les plus pauvres) et qu'une stratégie d'application convenable puisse être élaborée. Les recherches sur la voie d'un vaccin administrable par voie orale paraissent donc tout à fait justifiées, à la fois pour des raisons de commodité et d'induction d'une immunité muqueuse.

En ce qui concerne les virus de Norwalk, la recherche s'intéresse actuellement à des vaccins oraux fabriqués à partir de plantes et en particulier de pommes de terre transgéniques (TACKET et al, 2000).

VIII.4. Immunisation passive

Pendant sa durée, l'allaitement maternel, grâce à ses qualités immunologiques, constitue un avantage certain à l'égard des infections en particulier digestives. Ainsi, les enfants allaités exclusivement au sein (sans aucun apport supplémentaire, notamment hydrique) auraient un risque de décès par diarrhée 14 fois moins élevé qu'en cas d'allaitement par lait artificiel et 4 fois moins élevé qu'en cas d'allaitement mixte. L'allaitement maternel, lorsqu'il est possible, doit donc être encouragé.

Des essais sont en cours notamment sur une acquisition passive d'immunité à partir de l'administration orale d'immunoglobulines extraites d'un colostrum de vache immunisée par vaccination contre les 4 sérotypes humains majeurs de *Rotavirus* (SARKER et al., 1998).

CONCLUSION

Les gastro-entérites virales infantiles constituent un problème majeur de santé publique, aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Leur importance se chiffre en terme d'incidence annuelle, de nombre d'hospitalisations et malheureusement de décès, essentiellement dans les pays en voie de développement.

Il apparaît clairement que les responsables des gastro-entérites virales sont essentiellement les *Rotavirus* et les *Norwalk-like viruses*.

La voie de contamination majeure est la voie oro-fécale par le biais du contact direct d'une personne à une autre. Les infections nosocomiales et les infections d'origine alimentaire ou hydrique sont certainement sous-déclarées à l'heure actuelle, mais leur prévention devrait bénéficier des avancées du diagnostic.

En terme de thérapeutique, la réhydratation orale est l'objectif prioritaire, et doit être suivie d'une réalimentation précoce. Le pharmacien d'officine est un garant important de la bonne conduite du traitement dans la mesure où de très nombreux cas de gastro-entérites virales sont bénins et peuvent être pris en charge à domicile par les parents.

En terme de prophylaxie, l'hygiène individuelle et collective est la mesure la plus efficace dans l'attente de programmes vaccinaux. L'approche vaccinale est un enjeu majeur mais n'aura de valeur qu'à un coût supportable par les pays en voie de développement. De plus, l'obtention d'un vaccin unique contre l'ensemble des virus responsables est difficilement envisageable dans un avenir proche.

BIBLIOGRAPHIE

American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement,
Subcommittee on Acute Gastroenteritis (1996)

Practice guideline: the management of acute gastroenteritis in young children
Pediatrics, **97**(3), 424-435

ANDO T., NOEL J. S., FANKHAUSER R. L. (2000)

Genetic classification of «Norwalk-like Viruses»
J. Infect. Dis., **181**(S2), 336-348

BAJOLET O., CHIPPAUX-HYPPOLITE C. (1998)

Les rotavirus et autres virus de diarrhées
Bull. Soc. Path. Ex., **91**(5-5 bis), 432-437

BELLAICHE M., MAHUT B. (1998)

Les diarrhées
Médecine & enfance, **18**(1), 25-33

BONACORSI S. (1997)

Mécanismes des infections nosocomiales
In: Les infections nosocomiales en pédiatrie, AUJARD Y., BINGEN E.
Ed. Phase 5, Paris, 23-32

BRANGER B. (1995)

Incidence des infections nosocomiales à Rotavirus en pédiatrie
B.E.H., **7**, 28-29

BRASSEUR D., GOYENS P., VIS H.-L.(2000)

Diarrhée chez l'enfant dans les pays en voie de développement

In: Gastro-entérologie pédiatrique.-2^e ed., NAVARRO J., SCHMITZ J.

Ed. Flammarion, Paris, 286-302

BRUNET J.-P., COTTE-LAFFITTE J., LINXE C., QUERO A.-M., GENITEAU-
LEGENDRE M., SERVIN A. (2000)

Rotavirus infection induces an increase in intracellular calcium concentration in human intestinal epithelial cells: role in microvillar actin alteration

J. Virol., **74**(5), 2323-2332

CHAMBON M., BAILLY J.-L., PEIGUE-LAFEUILLE H. (1999)

Antiseptiques, désinfectants chimiques et virus en secteur médical

Virol., **3**(5), 367-379

CHARLET F., FERCHAUD R. (1994)

Epidémie de gastro-entérites virales liée à la consommation de palourdes en Charente-Maritime

BEH, **37**, 169-170

CHIBA S., NAKATA S., NUMATA-KINOSHITA K., HONMA S. (2000)

Sapporo virus : history and recent findings

J. Infect. Dis., **181**(S2), 303-308

CHOURAQUI J.-P.(1996)

Diarrhées aiguës du nourrisson

In : Pédiatrie pour le praticien.-2^e ed., BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A., CHOURAQUI J.-P., CZERNICHOW P., HASSAN M., JOB-DESLANDRES C., LOIRAT C., MOUREN-SIMEONI M.-C., NARCY P., ODIEVRE M., PENNECOT G.-F., RYBOJAD M., VILMER E.

Ed. Masson, Paris, 240-247

CLARKE I. N. , LAMB DEN P. R. (2000)

Organization and expression of Calicivirus genes

J. Infect. Dis., **181**(S2), 309-316

COCHAT P., GILLET Y. (1999)

Déshydratation aiguë du nourrisson: physiopathologie, diagnostic, traitement d'urgence

Rev. Prat., **49**(17), 1909-1913

CUNLIFFE N. A., KILGORE P. E., BRESEE J. S., STEELE A. D., LUO N., HART C. A., GLASS R. I. (1998)

Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization

Bull. World Health Organ., **76**(5), 525-537

DAURAT G. (1994)

Une épidémie de gastro-entérite aiguë à virus Norwalk-like liée à la consommation d'huîtres dans l'Hérault, décembre 1992

BEH, **37**, 169-170

DENEEN V. C., HUNT J. M., PAULE C. R., JAMES R. I., JOHNSON R. G., RAYMOND M. J., HEDBERG C. W. (2000)

The impact of foodborne Calicivirus disease: the Minnesota experience

J. Infect. Dis., **181**(S2), 281-283

DENIS F., BARRIERE E., VENOT C., RANGER-ROGEZ S., DUREPAIRE N., MARTIN C., PLOY M.-C. (1997)

Virus et infections gastro-intestinales

Ann. Biol. Clin., **55**(4), 275-287

DESJEUX J.-F. (1993)

Les niveaux de régulation des mouvements d'eau et d'électrolytes au niveau de l'épithélium intestinal

In: Progrès en hépato-gastroentérologie, 8: diarrhées aiguës infectieuses, RAMBAUD J.-C., RAMPAL P.

Ed. Doin, Paris, 21-29

DICKMAN K. G., HEMPSON S. J., ANDERSON J., LIPPE S., ZHAO L., BURAKOFF R., SHAW R. D. (2000)

Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells
Am. J. Physiol., 279(4), 757-766

DREAU H. (1998)

Sentinelles: L'épidémie hivernale de diarrhées aiguës: un million de cas en six semaines

Quot. Phar., 1711, 5

DUPONT C. (1999)

Renutrition précoce au cours des diarrhées aiguës infantiles

In: Les diarrhées aiguës de l'enfant

Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 87-99

ESTES M. K. (1996)

Rotaviruses and their replication

In: Fundamental virology, -3^d ed., FIELDS B. N., KNIPE D. M., HOWLEY P. M.

Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 731-761

FANKHAUSER R. L., NOEL J. S., MONROE S. S., ANDO T., GLASS R. I. (1998)

Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States

J. Infect. Dis, 178(6), 1571-1578

FLAMANT M., LEGENDRE C. (2000)

Déshydratation et hyperhydratation cellulaires et extracellulaires: étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement

Rev. Prat., **50**(13), 1465-1472

GAJARDO R., VENDE P., PONCET D., COHEN J. (1997)

Two proline residues are essential in the calcium-binding activity of rotavirus VP7 outer capsid protein

J. Virol., **71**(3), 2211-2216

GARBARG-CHENON A. (1997)

Infections nosocomiales virales

In: Les infections nosocomiales virales en pédiatrie, AUJARD Y., BINGEN E.

Ed. Phase 5, Paris, 47-53

GARNER JC., JARVIS WR., EMORI TG., HORAN TC., HUGUES JM. (1988)

CDC definitions for nosocomial infections

Am. J. Infect. Cont., **16**, 128-140

GAULT E. (1998)

Génétique des Rotavirus

Viol., **2**(2), 139-148

GENDREL O., RAYMOND J. (1999)

Infections digestives

In: Pathologie infectieuse de l'enfant, BEGUE P., ASTRUC J.

Ed. Masson, Paris, 517-528

GENTSCH JR., WOODS PA., RAMACHANDRAN M. (1996)

Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development

J. Infect. Dis., **174**(S1), 30-36

GLASS R. I., BELLIOU G., IVANOFF B., PARASHAR U., GENTSCH J., BRESEE J. (1999)

La prévention des diarrhées à rotavirus par la vaccination

Arch. Pédiatr., **6**(S2), 323-326

GOEPP J. G. (1998)

Hypocaloric oral therapy during an episode of diarrhea and vomiting can lead to severe malnutrition

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **27**(1), 116-117

GOUYON JB., POTHIER P. (1989)

Intérêt des méthodes de diagnostic rapide des infections à rotavirus en période néonatale

Arch. Fr. Pédiatr., **46**, 187-190

GRASSANO MORIN A., DE CHAMPS C., LAFEUILLE H., MEYER M. (2000)

Les infections nosocomiales intestinales dans un service de nourrissons. Importance du rappel téléphonique des familles

Arch. Pédiatr., **7**, 1059-1063

GREEN K. Y., ANDO T., BALAYAN M. S., BERKE T., CLARKE I. N., ESTES M. K., MATSON D. O., NAKATA S., NEILL J. D., STUDDERT M. J., THIEL H.-J. (2000)

Taxonomy of the Caliciviruses

J. Infect. Dis., **181**(S2), 322-330

GUANDALINI S. (2000)

Treatment of acute diarrhea in the new millennium

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **30**(5), 486-489

GUARINO A. (2000)

Oral rehydration for infantile diarrhoea: toward a modified solution for the children of the world

Acta Paediatr., **89**, 764-767

HADDAD E. (1998)

Pédiatrie: Diarrhée du nourrisson et déshydratation

In: Thérapeutique pratique 1998.-8^e ed., PERROT S., BENHAMOU Y.

Ed. Med-Line, Paris, 762-763

HURAUX J.-M., NICOLAS J.-C., AGUT H. (1985)

Les virus des gastro-entérites aiguës virales

In: Virologie

Ed. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 267-275

IVANOFF B., NEIRA M. (1998)

Vaccination contre les maladies diarrhéiques et la fièvre typhoïde

Ann. Med. Interne, **149**(6), 340-350

JOURDAN N., MAURICE M., DELAUTIER D., QUERO A. M., SERVIN A. L., TRUGNAN G. (1997)

Rotavirus is released from the apical surface of cultured human intestinal cells through nonconventional vesicular transport that bypasses the Golgi apparatus

J. Virol., **71**(11), 8268-8278

JOURDAN N., BRUNET J. P., SAPIN C., BLAIS A., COTTE-LAFFITTE J., FORESTIER F., QUERO A.-M., TRUGNAN G., SERVIN A. L. (1998)

Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton

J. Virol., **72**(9), 7228-7236

KAPIKIAN A. Z., ESTES M. K., CHANOCK R. M. (1996)

Norwalk group of viruses

In: Fields virology.-3^d ed., FIELDS B. N., KNIPE D. M., HOWLEY P. M.

Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 783-810

KOOPMANS M., BROWN D. (1999)

Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe

Acta. Paediatr., **426**, 14-19

KOVACS A., CHAN L., HOTRAHITYA C., OVERTURF G., PORTNOY B. (1986)

Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **5**, 837-877

Laboratoire ALL DIAG (1999)

ROTATOP®: trousse de détection des rotavirus dans les selles

LEWIS D. (1991)

Norwalk agent and other small round structured viruses in the United Kingdom

J. Infect., **23**, 220-222

LUDERT J. E., FENG. N., YU J. H., BROOME R. L., HOSHINO Y., GREENBERG H. B. (1996)

Genetic mapping indicates that VP4 is the rotavirus cell attachment protein in vitro and in vivo

J. Virol., **70**(1), 487-493

MAMMETTE A. (1992a)

Rotavirus

In: Virologie médicale à l'usage des étudiants et des praticiens.-14^e ed.

Ed. C et R, La Madeleine, 233-243

MAMMETTE A. (1992b)

Autres virus des gastroentérites

In: Virologie médicale à l'usage des étudiants et des praticiens.-14^e ed.

Ed. C et R, La Madeleine, 244-254

MARTINOT A., DUMONCEAUX A., GRANDBASTIEN B., HUE V., LECLERC F.
(1997)

Evaluation du traitement ambulatoire des diarrhées aiguës du nourrisson

Arch. Pédiatr., **4**(9), 832-838

MAURICE J. (1998)

Des vaccins contre un virus planétaire

Recherche, **307**, 30-33

MEHNERT DU., STEWIEN KE. (1993)

Detection and distribution of rotavirus in raw sewage and creeks in Sao Paulo, Brazil

Appl. Environ. Microbiol., **59**(1), 140-143

MICHELANGELI F., LIPRANDI F., CHEMELLO ME., CIARLET M., RUIZ MC. (1995)

Selective depletion of stored calcium by thapsigargin blocks rotavirus maturation but not the cytopathic effect

J. Virol., **69**(6), 3838-3847

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Comité Technique national des Infections Nosocomiales (1999)

Définitions des infections nosocomiales

In: 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales

Ed. NHA Communication, Paris, 19-24

MOREAU M. C. (2000)

Flore intestinale, prébiotiques et effets sur la réponse immunitaire intestinale à IgA
Arch. Pédiatr., **7**(S2), 247-248

NAKATA S., HONMA S., NUMATA K., KOGAWA K., UKAE S., ADACHI N., JIANG X., ESTES M. K., GATHERU Z., TUKEI P. M., CHIBA S. (1998)

Prevalence of human calicivirus infections in Kenya as determined by enzyme immunoassays for three genogroups of the virus

J. Clin. Microbiol., **36**(11), 3160-3163

NAKATA S., HONMA S., NUMATA K.-K., KOGAWA K., UKAE S., MORITA Y., ADACHI N., CHIBA S. (2000)

Members of the family Caliciviridae (Norwalk virus and Sapporo virus) are the most prevalent cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan

J. Infect Dis., **181**(6), 2029-2032

NICAND E., TEYSSOU R., BUISSON Y. (1998)

Le risque fécal viral en 1998

Virol., **2**(2), 103-116

OBERHELMAN R. A., GILMAN R. H., SHEEN P., TAYLOR D. N., BLACK R. E., CABRERA L., LESCANO A. G., MEZA R., MADICO G. (1999)

A placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children

J. Pediatr., **134**(1), 15-20

OLIVES J.-P. (1999)

Diarrhée aiguë du nourrisson: orientation diagnostique

Rev. Prat., **49**(19), 2153-2160

Organisation Mondiale de la Santé, Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques, Division de la lutte contre les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires aiguës (1992)

Usage rationnel des médicaments dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant

Ed. OMS, Genève, 1-73

PANG X.-L., HONMA S., NAKATA S., VESIKARI T. (2000)

Human Caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community

J. Infect. Dis., **181**(S2), 288-294

PAREZ N. (2000)

La diarrhée aiguë à Rotavirus du nourrisson

In: Pathologies hivernales épidémiques du nourrisson, GRIMPREL E., QUINET B., PAREZ N.

Ed. Masson, Paris, 51-94

PEREZ J. F., RUIZ M.-C., CHEMELLO M. E., MICHELANGELI F. (1999)

Characterization of a membrane calcium pathway induced by rotavirus infection in cultured cells

J. Virol., **73**(3), 2481-2490

PHALIPON A., SANSONETTI P. J. (2000)

Vaccination contre les maladies diarrhéiques: nouveautés, espoirs et difficultés

MT, **6**(4), 280-288

RHOADS J. M. (1998)

Oral rehydration pudding?

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **27**(1), 114-117

ROCOUR-BRUMIOUL D. (1998)

Actualisation de la réhydratation orale dans la gastro-entérite du nourrisson

Rev. Med. Liege, **53**(1), 14-16

RUIZ M.-C., ABAD M. J., CHARPILLENNE A., COHEN J., MICHELANGELI F. (1997)

Cell lines susceptible to infection are permeabilized by cleaved and solubilized outer layer proteins of rotavirus

J. Gen. Virol., **78**, 2883-2893

RUIZ M.-C., GAJARDO R., MICHELANGELI F., COHEN J. (1998)

L'ion Ca²⁺ dans la structure et la réplication des rotavirus

Viol., **2**(2), 149-157

SARKER S. A., CASSWALL T. H., MAHALANABIS D., ALAM N. H., ALBERT M. J., BRÜSSOW H., FUCHS G. J., HAMMERSTRÖM L. (1998)

Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum

Pediatr. Infect. Dis. J., **17**(12), 1149-1154

SCHWARTZBROD L. (1997)

Recherche des virus entériques

In: Microbiologie alimentaire: techniques de laboratoire, LARPENT J.-P.

Ed Lavoisier Tec & Doc, Paris, 490-510

SCLAFER J. (1998)

Prévenir la diarrhée chez les jeunes enfants: tenir compte de l'expérience des pays pauvres

Prescrire, **18**(186), 527-529

SHAW. R. D., HEMPSON S. J., MACKOW E. R. (1995)

Rotavirus diarrhea is caused by nonreplicating viral particles

J. Virol., **69**(10), 5946-5950

SHENK T. (1996)

Adenoviridae: The viruses and their replication

In: Fundamental virology.-3^d ed., FIELDS B. N., KNIPE D. M., HOWLEY P. M.

Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 979-1016

SHERMAN P. M. (1999)

Novel strategies for preventing diarrheal diseases

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **29**(3), 238-239

TACKET C. O., MASON H. S., LOSONSKY G., ESTES M. K., LEVINE M. M.,
ARNTZEN C. J. (2000)

Human immune responses to a novel Norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes

J. Infect. Dis., **182**(1), 302-305

TAMINIAU J. A. J. M. (1998)

Protective effect of Rotavirus VP-6 specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., **27**(1),123

TIAN P., HU Y., SCHILLING W. P., LINDSAY D. A., EIDEN J., ESTES M. K. (1994)

The nonstructural glycoprotein of rotavirus affects intracellular calcium levels

J. Virol., **68**(1), 251-257

TRAORE O., BELLLOT G., MONROE S., LAVERAN H. (1998)

Les Astrovirus humains

Virol., **2**(1), 33-39

UHNOO I. (1993)

Diarrhées aiguës virales

In: Progrès en hépato-gastroentérologie, 8: diarrhées aiguës infectieuses,

RAMBAUD J.-C., RAMPAL P.

Ed. Doin, Paris, 124-137

VALLERON A.-J. (1998)

Six ans de surveillance épidémiologique des diarrhées aiguës en médecine générale française

MTP, 1(1), 55-63

VENKATARAM PRASAD B. V., HARDY M. E., ESTES M. K. (2000)

Structural studies of recombinant Norwalk capsids

J. Infect. Dis., 181(S2), 317-321



VIDAILHET M., VIDAILHET C., MARET M. (1997a)

Diarrhées aiguës du nourrisson

In : Nouveaux cahiers de l'infirmière, 25: soins infirmiers en pédiatrie et en pédopsychiatrie

Ed. Masson, Paris, 63-66

VIDAILHET M., VIDAILHET C., MARET M. (1997b)

Déshydratation aiguë du nourrisson

In : Nouveaux cahiers de l'infirmière, 25: soins infirmiers en pédiatrie et en pédopsychiatrie

Ed. Masson, Paris, 66-70

WAPNIR R. A. (1998)

Proabsorptive effects of modified tapioca starch as an additive of oral rehydrations solutions

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 27(1), 17-22

ZANDOTTI C., DE MICCO P. (1997)

Infections virales nosocomiales

In: Virologie moléculaire médicale, SEIGNEURIN J.-M., MORAND P.

Ed. Lavoisier Tec & Doc, Paris, 419-429



Bibliographie internet

Site du réseau Sentinelles, surveillance épidémiologique :

http://www.b3e.jussieu.fr/sentiweb/fr/bulletins/sentiweb-hebdo/serf_dia9952.html

Site de l'Université de Lyon 1 proposant des cours en ligne :

<http://cri-cirs-wntsr.univ-lyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/>

[AppareilDigestif/TexteP5.html](#)

Site d'information médicale réservé aux médecins :

<http://www.medhermes.fr>

Site dédié aux *Rotavirus* :

<http://multimania.com/rotavirus/replic.htm>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par **Hélène AULOGE**Sujet :**Gastro-entérites virales infantiles**Jury :

Président : M. Louis SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : Mme Monique DURAND, Président du Conseil Régional
de l'Ordre des Pharmaciens
M. Christophe GANTZER, Maître de Conférences
M. Jean-Paul MERLIN, Pédiatre

Vu,

Nancy, le

16 juillet 2001

Le Président du Jury,


M. Louis SCHWARTZBROD,
Professeur

Vu,

Nancy, le 16 juillet 2001

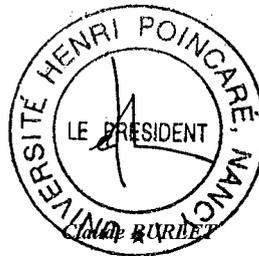
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
De l'Université Henri Poincaré - Nancy I,
Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le

18 juillet 2001 n° 1102

Le Président l'Université Henri Poincaré - Nancy I



N° d'identification : PH Nancy 01 n°49

GASTRO-ENTERITES VIRALES INFANTILES

Thèse soutenue le 05 septembre 2001

Par **Hélène AULOGE**

RESUME :

Les enfants sont une cible privilégiée des virus responsables de gastro-entérites. Sur un mode sporadique ou épidémique, ces infections surviennent aussi bien dans les pays à niveau socio-économique élevé que dans les pays en voie de développement. Dans ces pays, elles sont responsables de nombreux décès parmi les enfants de moins de 5 ans.

Après un rappel des caractères des virus responsables et des tableaux cliniques qui leur sont associés, nous détaillons le mécanisme physiopathologique et l'épidémiologie des gastro-entérites virales infantiles. Cette étude débouche sur leur diagnostic et sur les mesures thérapeutiques et prophylactiques recommandées.

Le pharmacien d'officine, régulièrement confronté au problème de ces infections qui affectent la population infantile, est un acteur de premier plan pour conseiller les parents et garantir une bonne prise en charge de la gastro-entérite à domicile.

Children are the favourite target of viruses responsible for gastroenteritis. On a sporadic or epidemic way, these infections occur as well as in developed countries as in developing countries. They result in numerous deaths amongst children under five.

After reminding the characteristics of the viruses incriminated and reminding the clinical tables associated to them, we describe the physiopathological mechanism and the epidemiology of children's viral gastroenteritis. The survey concludes on their diagnosis and on the therapeutic and prophylactic measures recommended.

The pharmacist knows the significance of these infections amongst children. He acts as a first agent to give advice to parents and guarantee that the gastroenteritis is properly taken care of at home.

MOTS CLES : gastro-entérites – enfant – réhydratation
rotavirus – calicivirus – adénovirus - astrovirus

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. Louis SCHWARTZBROD	Laboratoire de Virologie - Immunologie	Expérimentale..... <input type="checkbox"/> Bibliographique..... <input checked="" type="checkbox"/> Thème.....2

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle