

Gastro-entérites aiguës virales (GEAV)



Outils diagnostiques

Pr Catherine GAUDY-GRAFFIN

Unité de Virologie

Service Bactériologie-Virologie-Hygiène

CHRU TOURS

GEA ?

Clinique ? Etiologies?



- **Syndrome diarrhéique ou gastro-entéritique** (selles liquides mais fécales, non sanglantes)

Causes virales +++,

parfois formes peu sévères de diarrhées bactériennes ou parasitaires, prise d'antibiotiques

- **Syndrome cholériforme** (selles hydriques, afécales, fréquentes)
Escherichia coli entéro-toxinogènes (ECET) responsables de la "turista" et *Vibrio cholerae*
- **Syndrome dysentérique** (selles glairo-sanglantes)
Diarrhées bactériennes +++ (Shigelles, Salmonelles, *Campylobacter*, *Yersinia*...).

>>>> **Orientation étiologique en fonction de la clinique et du contexte**

Contexte épidémique ?

Toxi-infection alimentaire collective (TIAC) ?

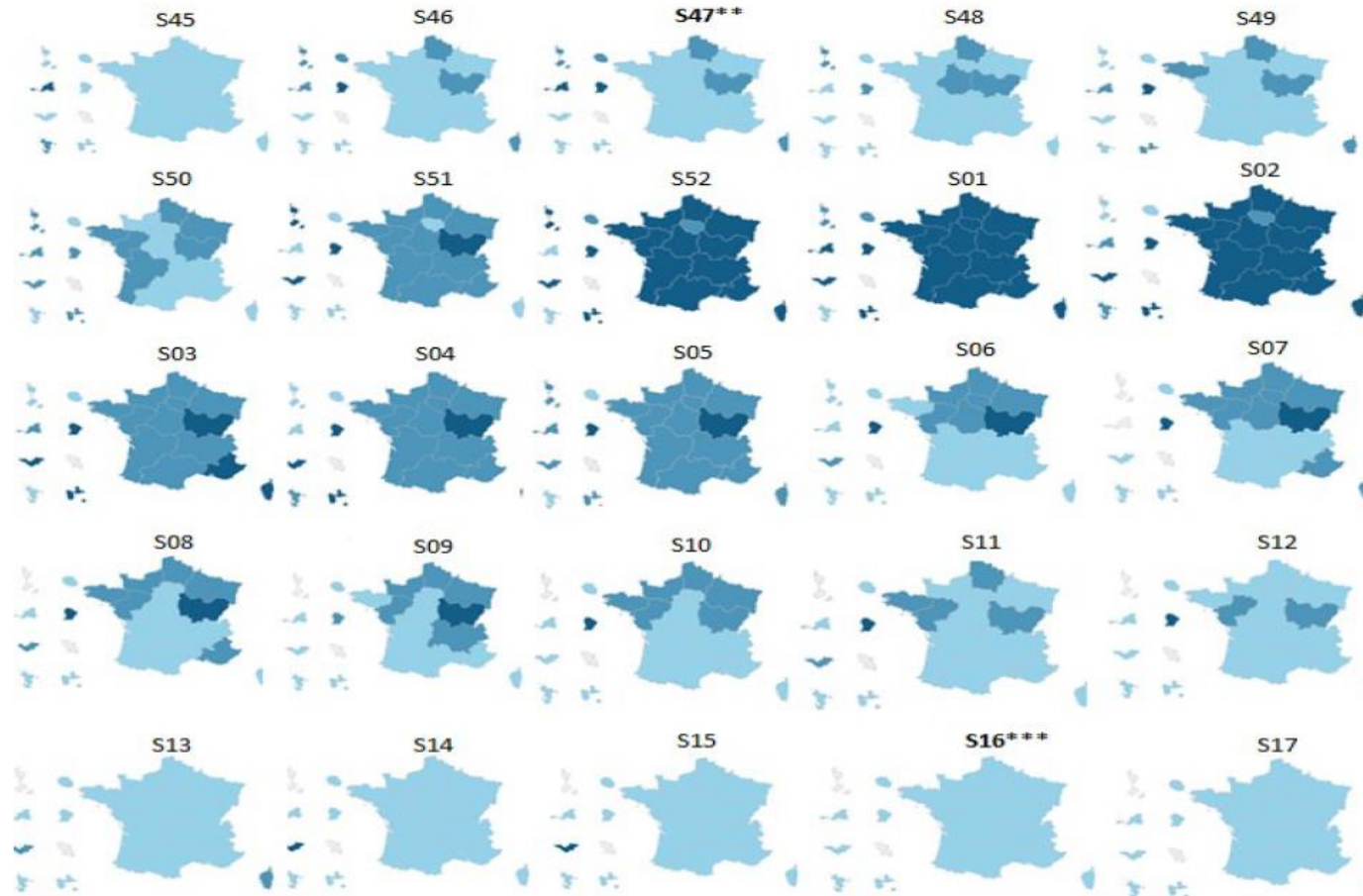
Voyage récent ?

Prise récente d'antibiotiques ?

GEA et urgences hospitalières

- 45% des passages aux urgences pour GEA concernaient les moins de 5 ans

Figure 3 – Evolution hebdomadaire des niveaux d'activité pour GEA aux urgences hospitalières par région, tous âges, données Oscour, saison 2019-2020



** début de la surveillance
*** arrêt de la surveillance

Pic S52 à S02

Niveau d'activité
■ Faible
■ Modéré
■ Elevé
■ Pas de données

- GEA virales
- GEA bactériennes invasives
- GEA bactériennes toxigènes
- GEA retour de voyage
- GEA parasitaires

GEA et consultations SOS Médecins

- GEA virales
- GEA bactériennes invasives
- GEA bactériennes toxigènes
- GEA retour de voyage
- GEA parasitaires

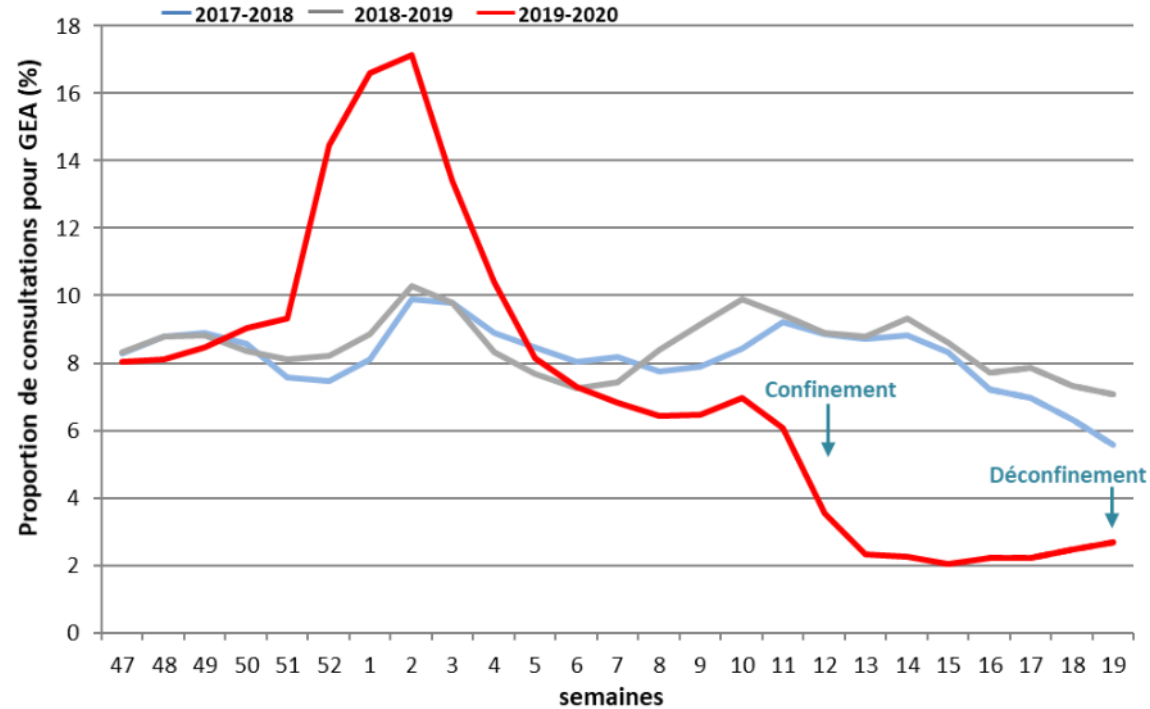


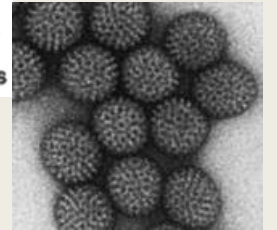
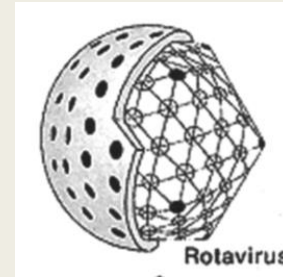
Figure 4 – Evolution hebdomadaire de la proportion des consultations pour GEA parmi les consultations SOS Médecins en métropole, tous âges, données SOS médecins, saison 2019-2020

- Pic généralement fin Décembre-début janvier, Concomitance avec la recrudescence des TIAC pour consommation d’huitres

GEAV : les virus en cause

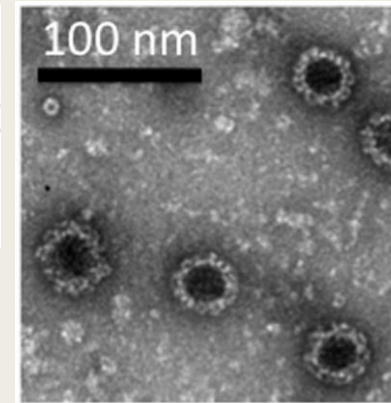
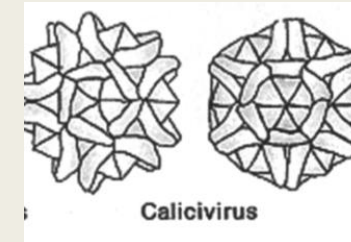
■ Rotavirus

- n°1 des virus des GE entre 6 mois et 2 ans (jusqu'à 5-10 ans)
- n°1 des virus des GE entraînant hospitalisation (toxine NSP4)



■ Caliciviridae

- Norovirus plus fréquents que Sapovirus
- n°1 des GE communautaires (sans hospitalisation)

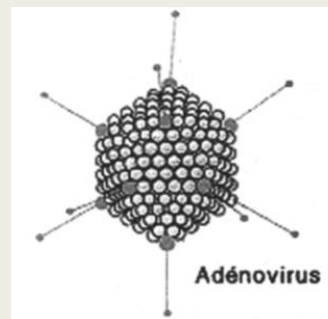


■ Astrovirus



■ Adénovirus

- Sérotypes 40 et 41



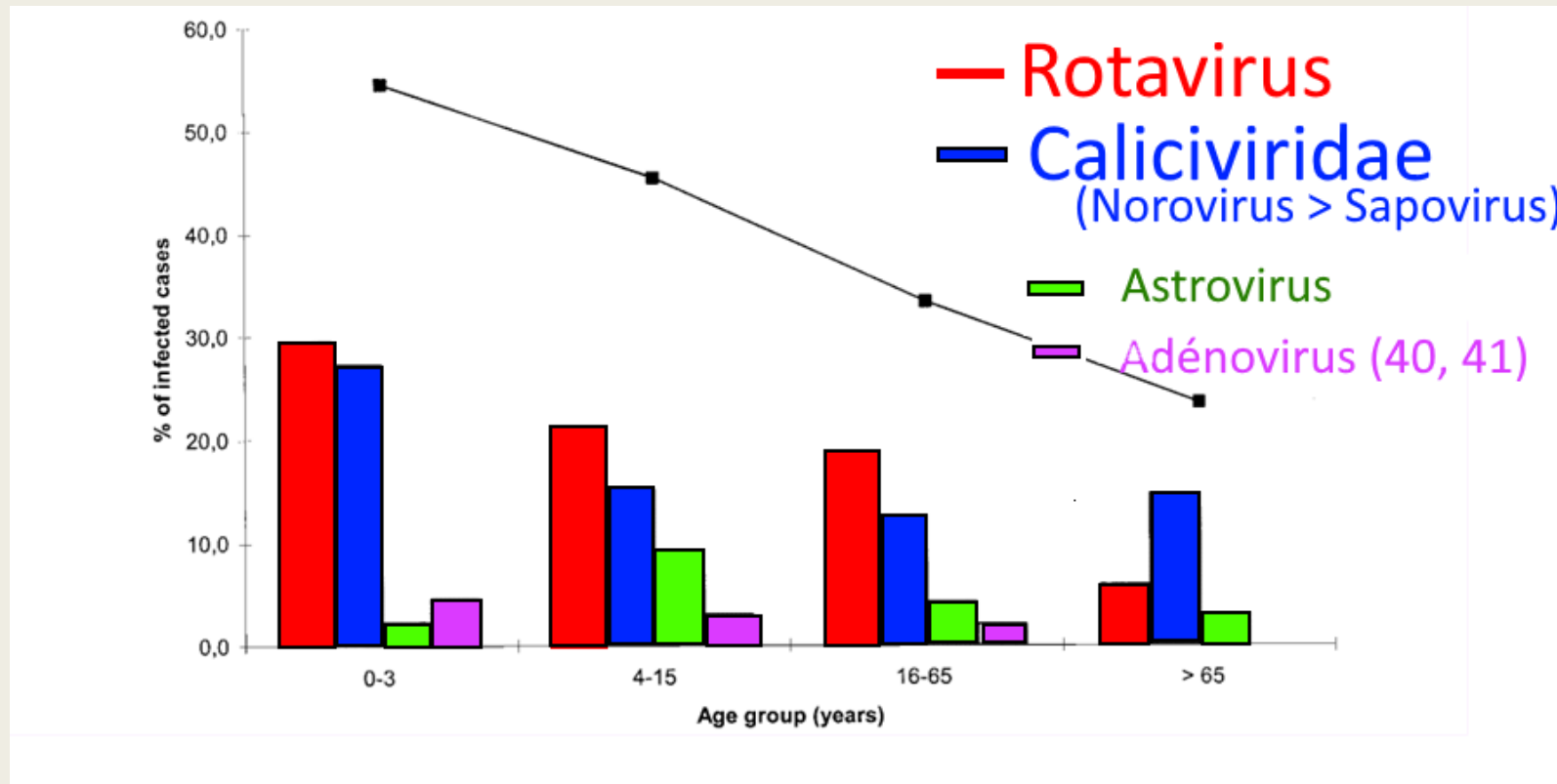
Points communs aux virus de GE :

- Transmission oro-fécale
- Résistant plusieurs jours sur les mains et les surfaces

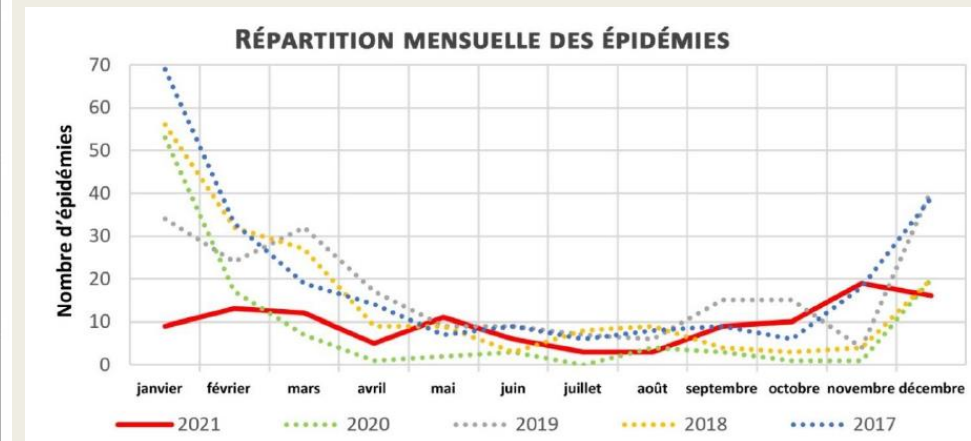
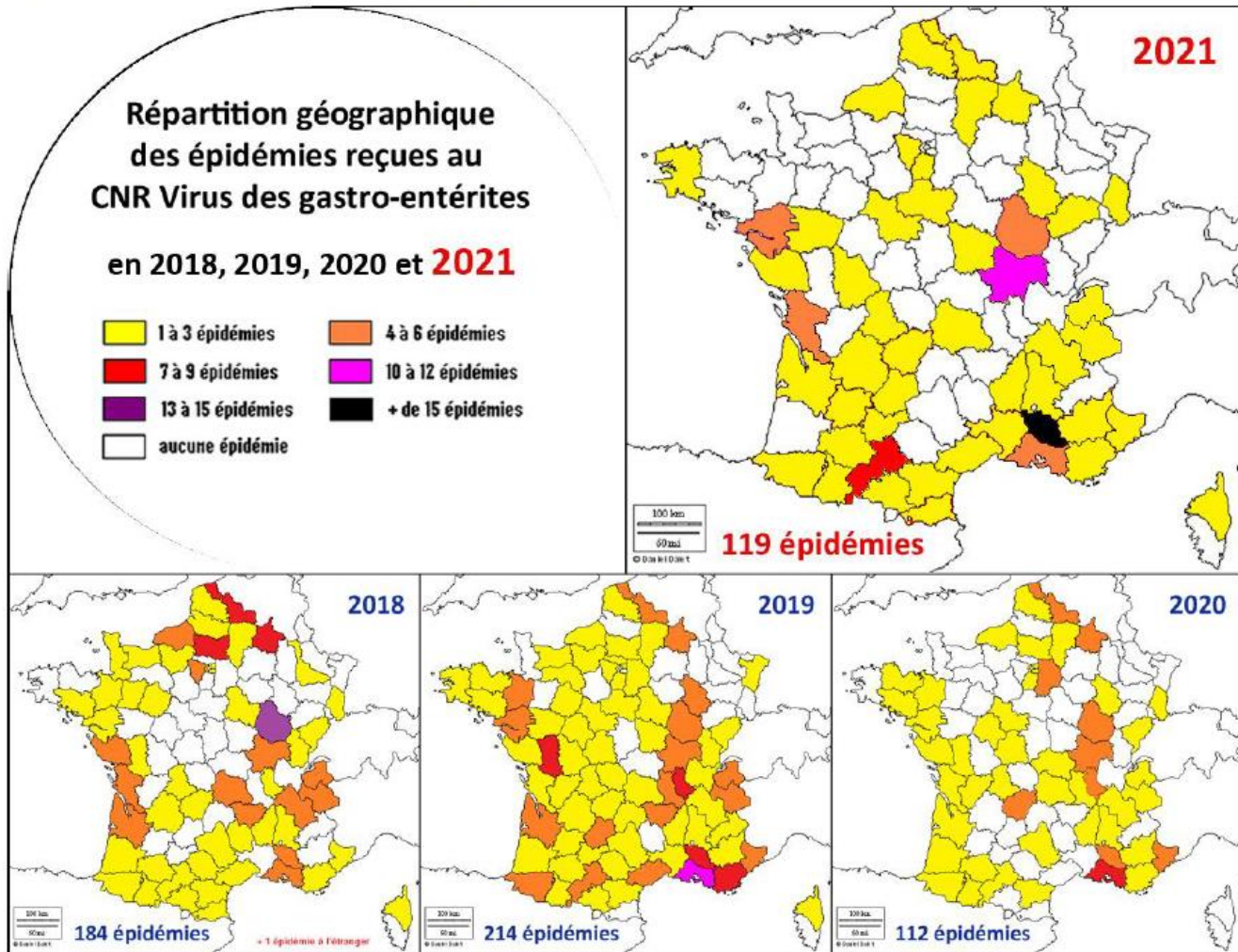
Debbink et al, Curr

Etiologie des GEAV et âge

- France
 - Epidémies hivernales (décembre-janvier)
 - 3,7 Mi de consultations/an



GEAV : un processus épidémique à prédominance hivernale



Mécanismes de la diarrhée virale

Exemple du rotavirus : fort tropisme pour les entérocytes de l'intestin grêle

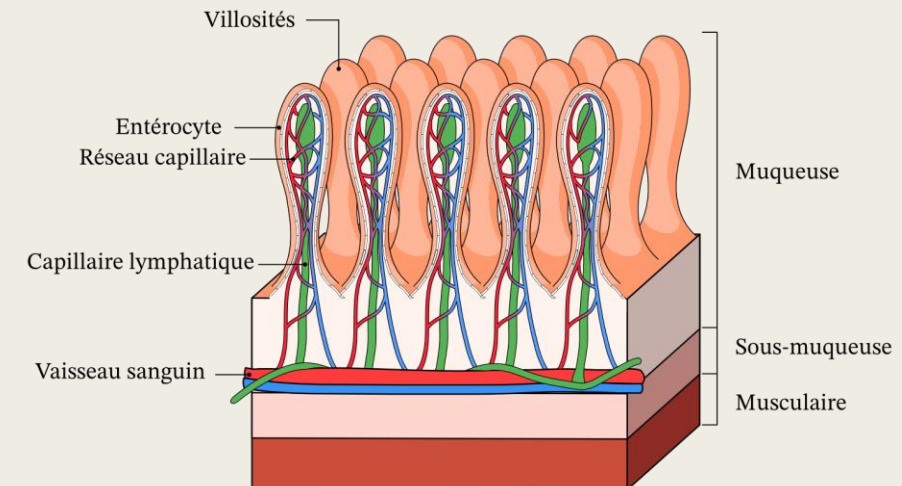
1- **malabsorption** : Dérégulation et destruction des entérocytes matures


- Atrophie des villosités => ↓ capacités et surface d'absorption

2- **sécrétoire** :

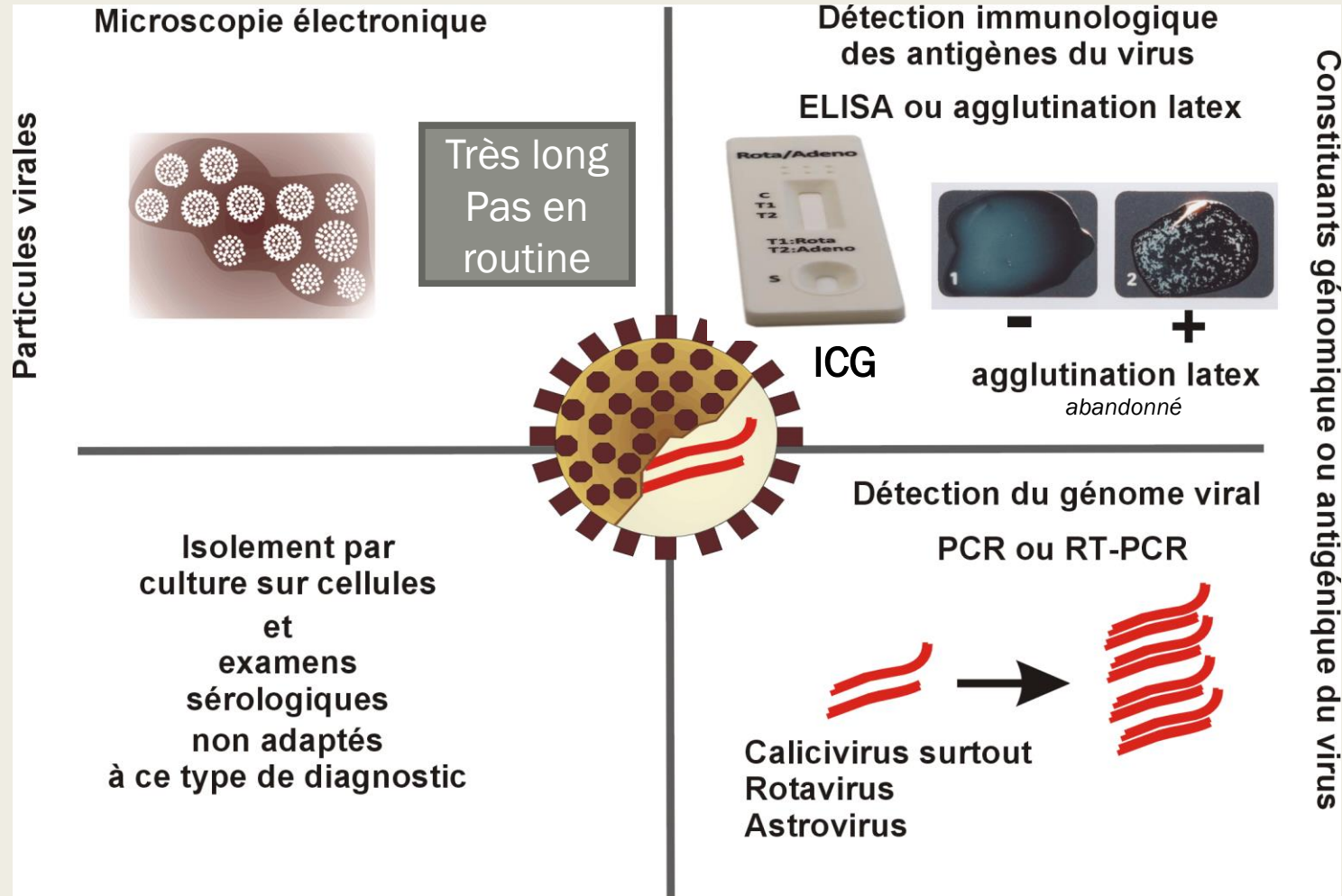
- Entérotoxine NSP4 : ouverture canal $\text{Cl}^-/\text{Ca}^{++}$ => fuite H_2O et Cl^-
- Activation du système nerveux des entérocytes (SNE)

3- **osmotique**: la présente de résidus glucidiques dans la lumière intestinale




	<i>Calicivirus</i>	<i>Rotavirus</i>	<i>Astrovirus</i>	<i>Adénovirus 40/41</i>
Transmission 		← fécale-orale alimentaire et hydrique →		
Incubation	1 à 3 jours	1 à 4 jours	1 à 2 jours	8 à 10 jours
Durée des signes	0 à 8 jours	2 à 9 jours	2 à 4 jours	5 à 12 jours
Excrétion (ME)	Jusqu'à 18 jours	10 jours	12 jours	10 à 14 jours
Taux d'attaque	très élevé dose infectieuse = 10/100 particules virales		élevé	inconnu

Les outils diagnostiques dans les GEAV




PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TESTS ICG TRIPLEX NOROVIRUS/ROTAVIRUS/ADENOVIRUS

J. Kaplon^{1,2} , L. Théry¹, M. Bidalot¹, N. Grangier¹, J. Frappier¹, LS. Aho Glélé³,
A. de Rougemont^{1,2}, K. Ambert-Balay^{1,2}

¹ Centre National de Référence Virus des Gastroentérites, Laboratoire de Biologie et Pathologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

² Université Bourgogne Franche-Comté, AgroSup Dijon, PAM UMR A 02.102, Dijon, France

³ Service d'Epidémiologie et d'Hygiène Hospitalière, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

 jerome.kaplon@chu-dijon.fr / 03.80.29.34.37

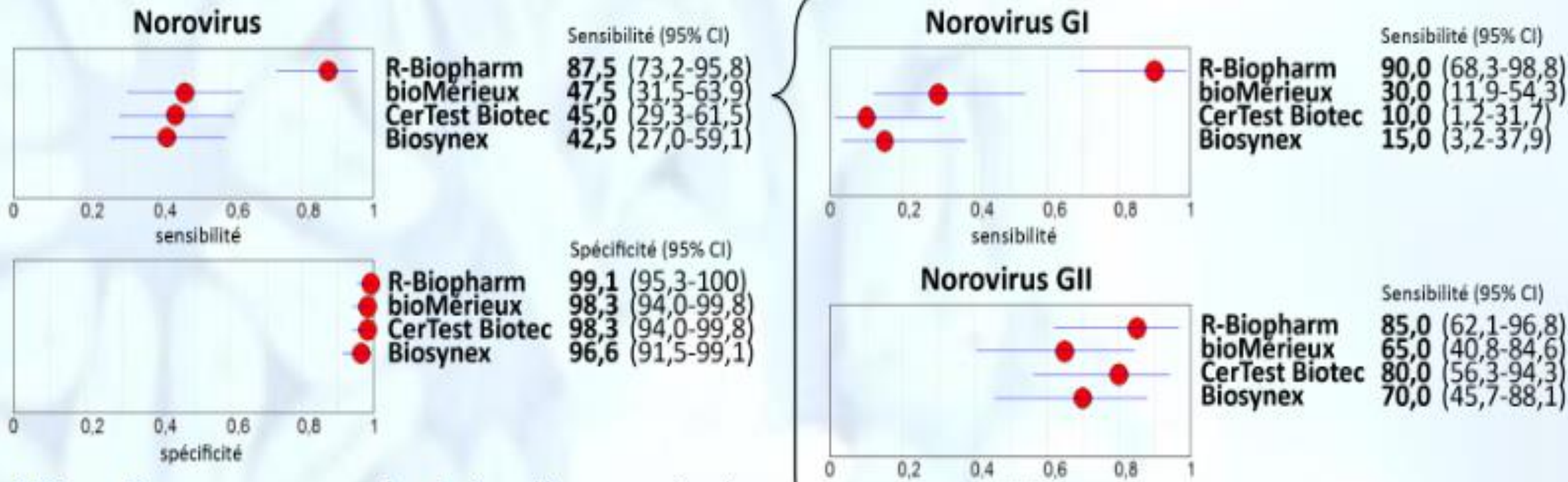


NOROVIRUS




- Sensibilité TRES variable selon les tests (42 à 87%) , très bonne spécificité
 - Performance dépendante du génogroupe (plus variable pour GI /plus constant pour GII)
- NoV GII est le plus important sur le plan épidémiologique (72-93% épidémies GEA / 5 ans)*

Figure 1 – Sensibilité et spécificité ICG Norovirus




PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TESTS ICG TRIPLEX NOROVIRUS/ROTAVIRUS/ADENOVIRUS

J. Kaplon^{1,2} , L. Théry¹, M. Bidalot¹, N. Grangier¹, J. Frappier¹, LS. Aho Glélé³,
A. de Rougemont^{1,2}, K. Ambert-Balay^{1,2}

¹ Centre National de Référence Virus des Gastroentérites, Laboratoire de Biologie et Pathologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

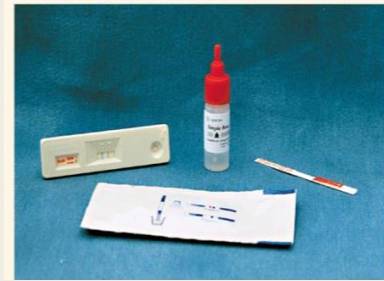
² Université Bourgogne Franche-Comté, AgroSup Dijon, PAM UMR A 02.102, Dijon, France

³ Service d'Epidémiologie et d'Hygiène Hospitalière, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

 jerome.kaplon@chu-dijon.fr / 03.80.29.34.37



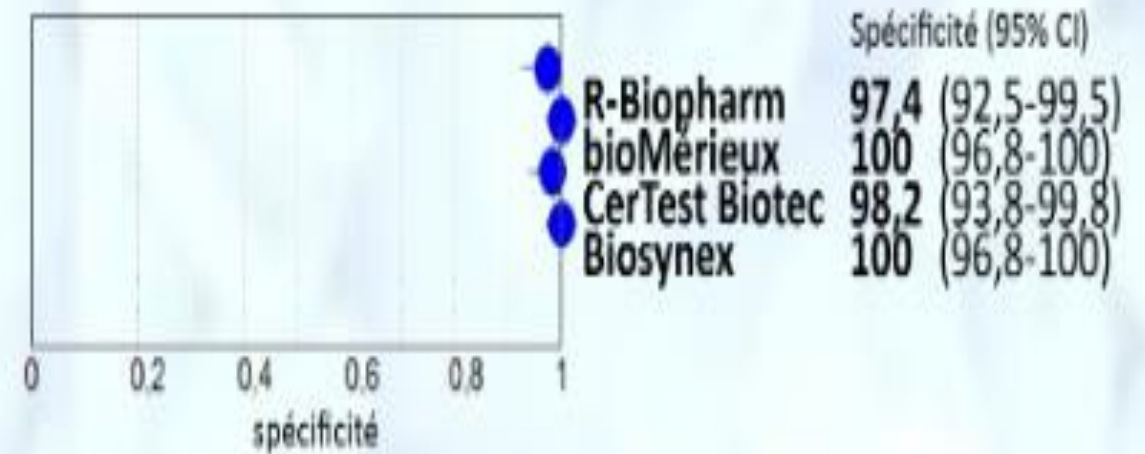
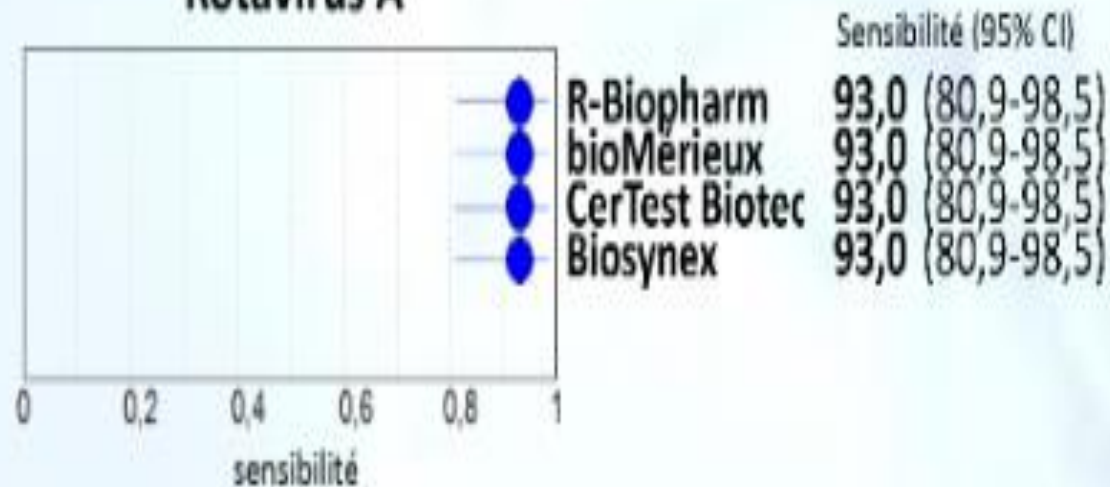
ROTAVIRUS




- Très bonne sensibilité et spécificité de tous les tests ICG pour le Rotavirus

Figure 2 – Sensibilité et spécificité ICG Rotavirus

Rotavirus A




PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TESTS ICG TRIPLEX NOROVIRUS/ROTAVIRUS/ADENOVIRUS

J. Kaplon^{1,2} , L. Théry¹, M. Bidalot¹, N. Grangier¹, J. Frappier¹, LS. Aho Glélé³,
A. de Rougemont^{1,2}, K. Ambert-Balay^{1,2}

¹ Centre National de Référence Virus des Gastroentérites, Laboratoire de Biologie et Pathologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

² Université Bourgogne Franche-Comté, AgroSup Dijon, PAM UMR A 02.102, Dijon, France

³ Service d'Epidémiologie et d'Hygiène Hospitalière, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

 jerome.kaplon@chu-dijon.fr / 03.80.29.34.37

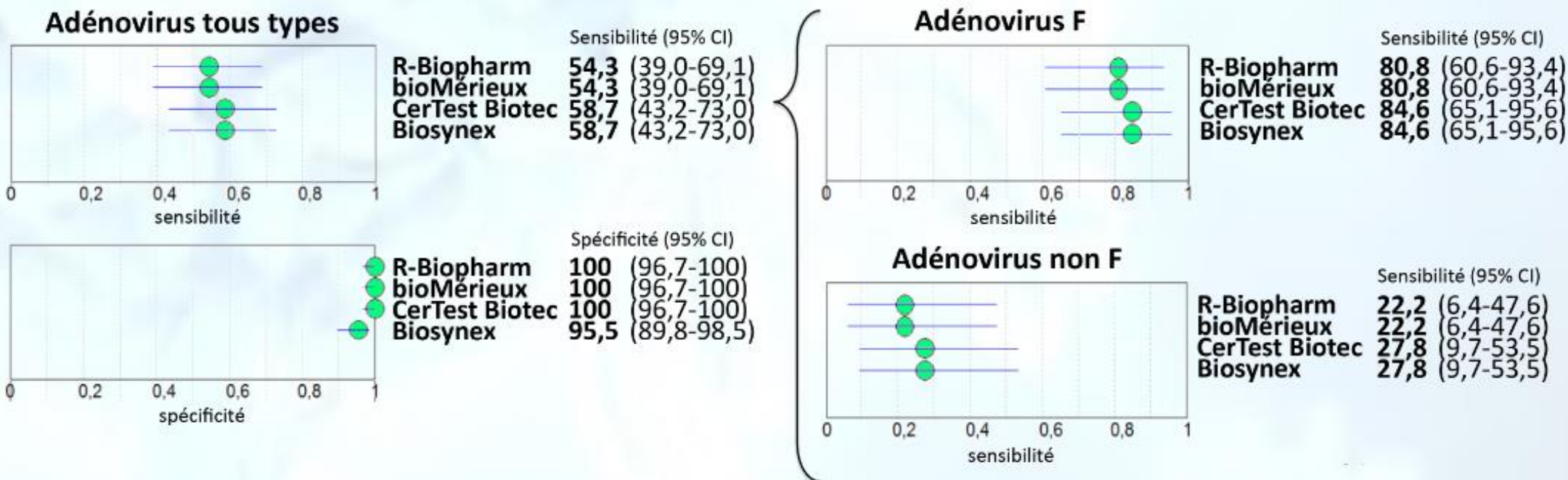


ADENOVIRUS

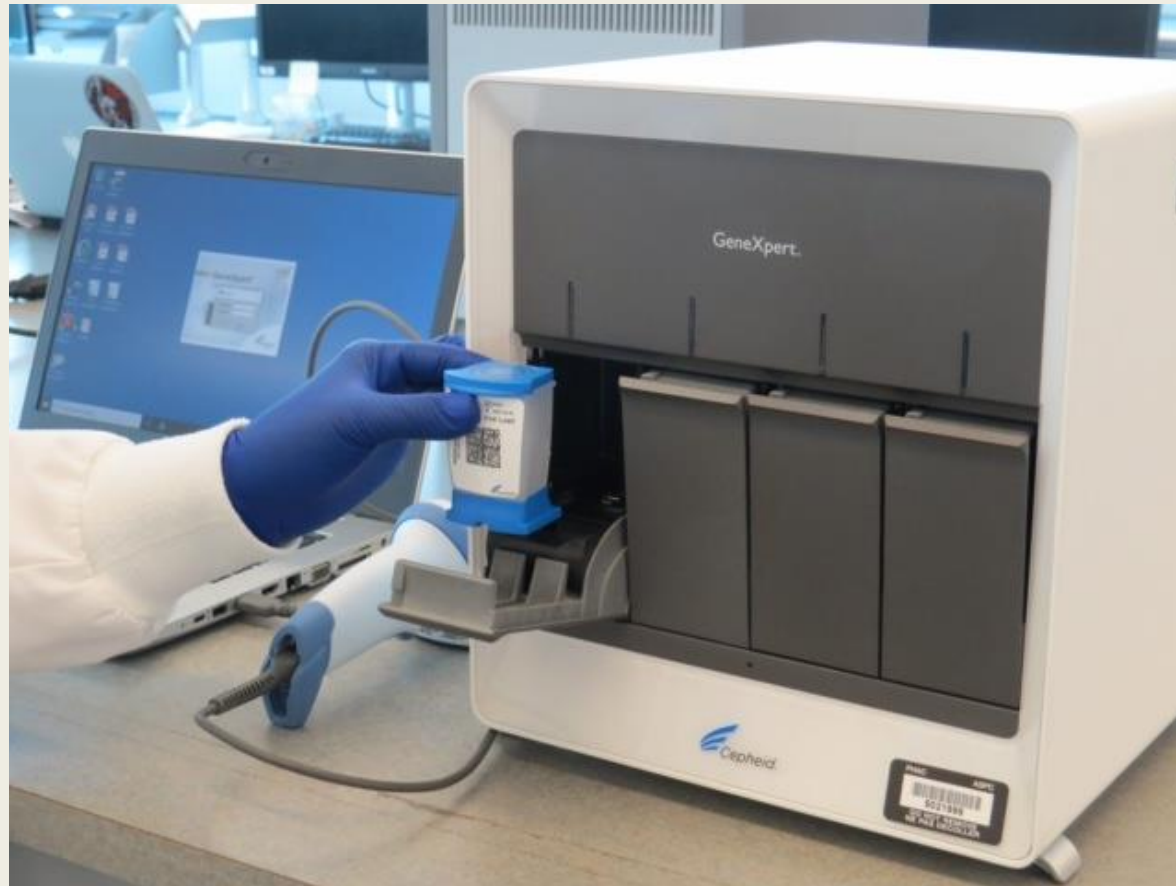


- Sensibilité médiocre quelque soit l' ICG pour les Adénovirus
- **ADV Non F** : performances non acceptables quelque soit le kit testé
- ADV F : meilleures performances (80% sensibilité sur type F/ ADV 40/41 +++)

Figure 3 – Sensibilité et spécificité ICG Adénovirus



PCR simplex classique ou type « Point of Care »



- Simplicité d'utilisation
- Possibilité d'usage en biologie délocalisée

Exemple de la PCR Norovirus sur système Extraction/ amplification/ détection incluse



Multicenter Evaluation of the Xpert Norovirus Assay for Detection of Norovirus Genogroups I and II in Fecal Specimens

Mark D. Gonzalez,^a L. Claire Langley,^b  Blake W. Buchan,^c Matthew L. Faron,^c Melanie Maier,^d Kate Templeton,^e Kimberly Walker,^f Elena B. Popowitch,^g Melissa B. Miller,^{g,h} Arundhati Rao,^f Uwe G. Liebert,^d Nathan A. Ledebor,^c Jan Vinjé,^b  Carey-Ann D. Burnham^a

TABLE 5 Performance of the Xpert Norovirus assay compared to the composite reference method

Specimen type	Target	<i>n</i>	No. of specimens with indicated result				PPA ^e (95% CI)	NPA ^f (95% CI)	PPV ^g (95% CI)	NPV ^h (95% CI)
			TP ^a	FP ^b	TN ^c	FN ^d				
Fresh	GI	914	12	4	898	0	100.0 (73.5–100.0)	99.6 (98.9–99.9)	75.0 (47.6–92.7)	100.0 (99.6–100.0)
	GII	914	64	10	839	1	98.5 (91.7–100.0)	98.8 (97.8–99.4)	86.5 (76.6–93.3)	99.9 (99.3–100.0)
Frozen	GI	489	101	21	365	2	98.1 (93.2–99.8)	94.6 (91.8–96.6)	NA ⁱ	NA
	GII	487	109	12	366	0	100.0 (96.7–100)	96.8 (94.5–98.3)	NA	NA
All	GI	1,403	113	25	1,263	2	98.3 (93.9–99.8)	98.1 (97.1–98.7)	NA	NA
	GII	1,401	173	22	1,205	1	99.4 (96.8–100)	98.2 (97.3–98.9)	NA	NA

^a TP, true positive.

^b FP, false positive.

^c TN, true negative.

^d FN, false negative.

^e PPA, positive percent agreement; CI, confidence interval.

^f NPA, negative percent agreement.

^g PPV, positive predictive value.

^h NPV, negative predictive value.

ⁱ NA, not applicable.

PCR multiplex ciblant les virus des GEV (panel complet ou partiel)

Triplex Noro/Rota/ Adv



- PCR manuelle microplaque

PCR multiplex ciblant les virus des GEV (panel complet ou partiel)

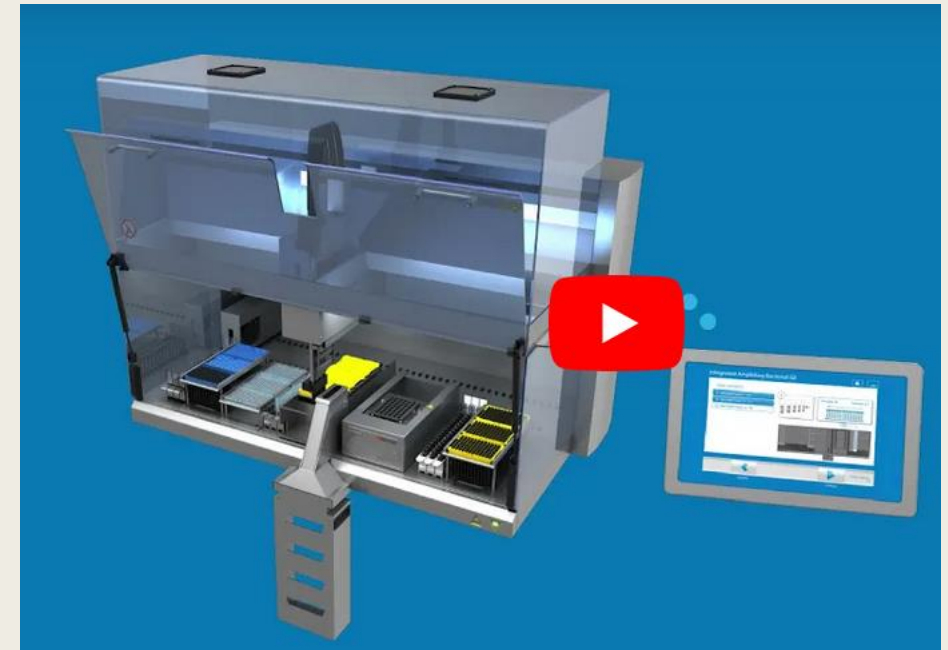
Triplex Noro/Rota/ Adv



- PCR manuelle microplaque
- Ou Extracteur et robot distributeur

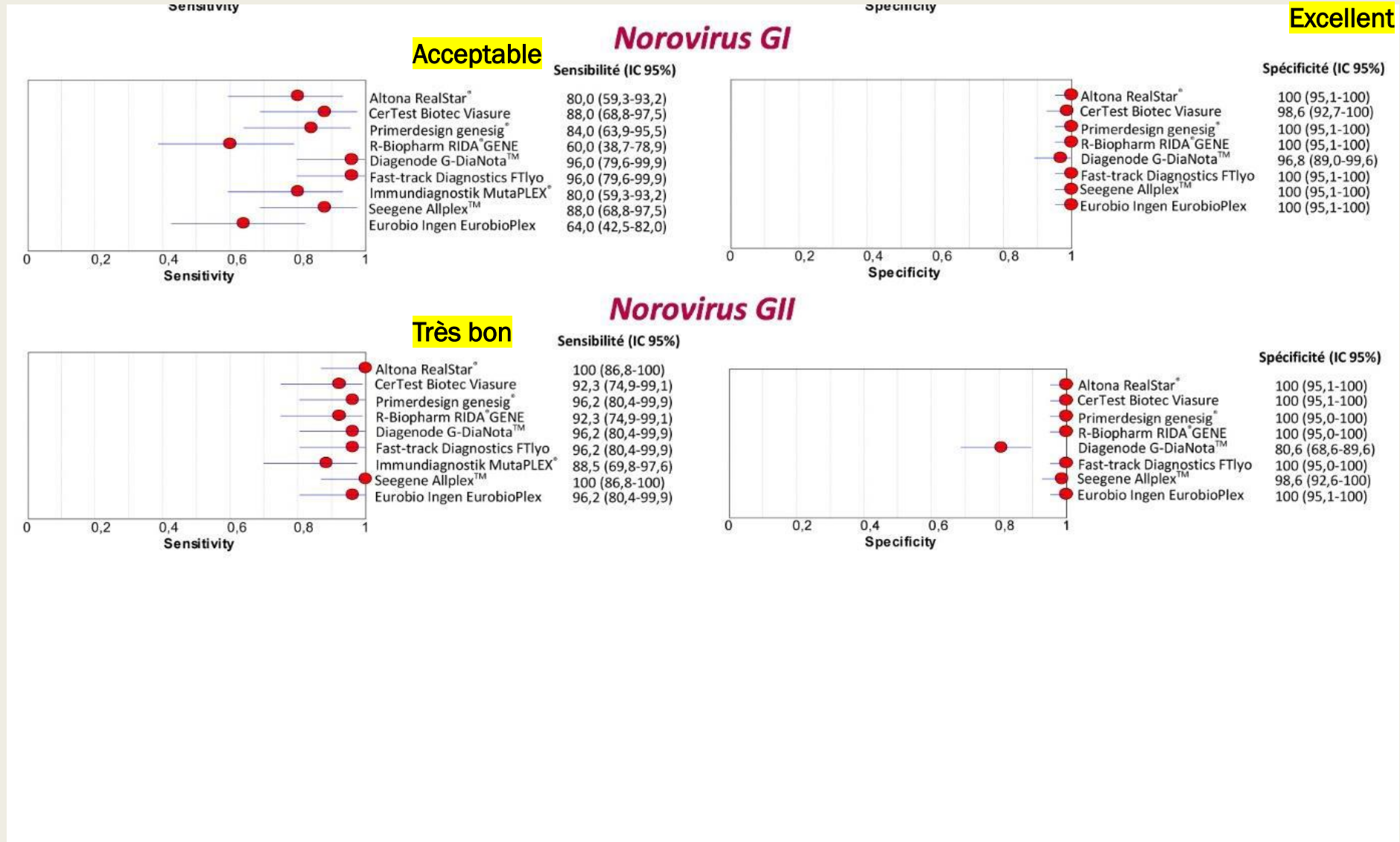
- Norovirus GI
- Norovirus GII
- Rotavirus A
- Sapovirus
- Astrovirus
- Adenovirus 40 and 41

<1%

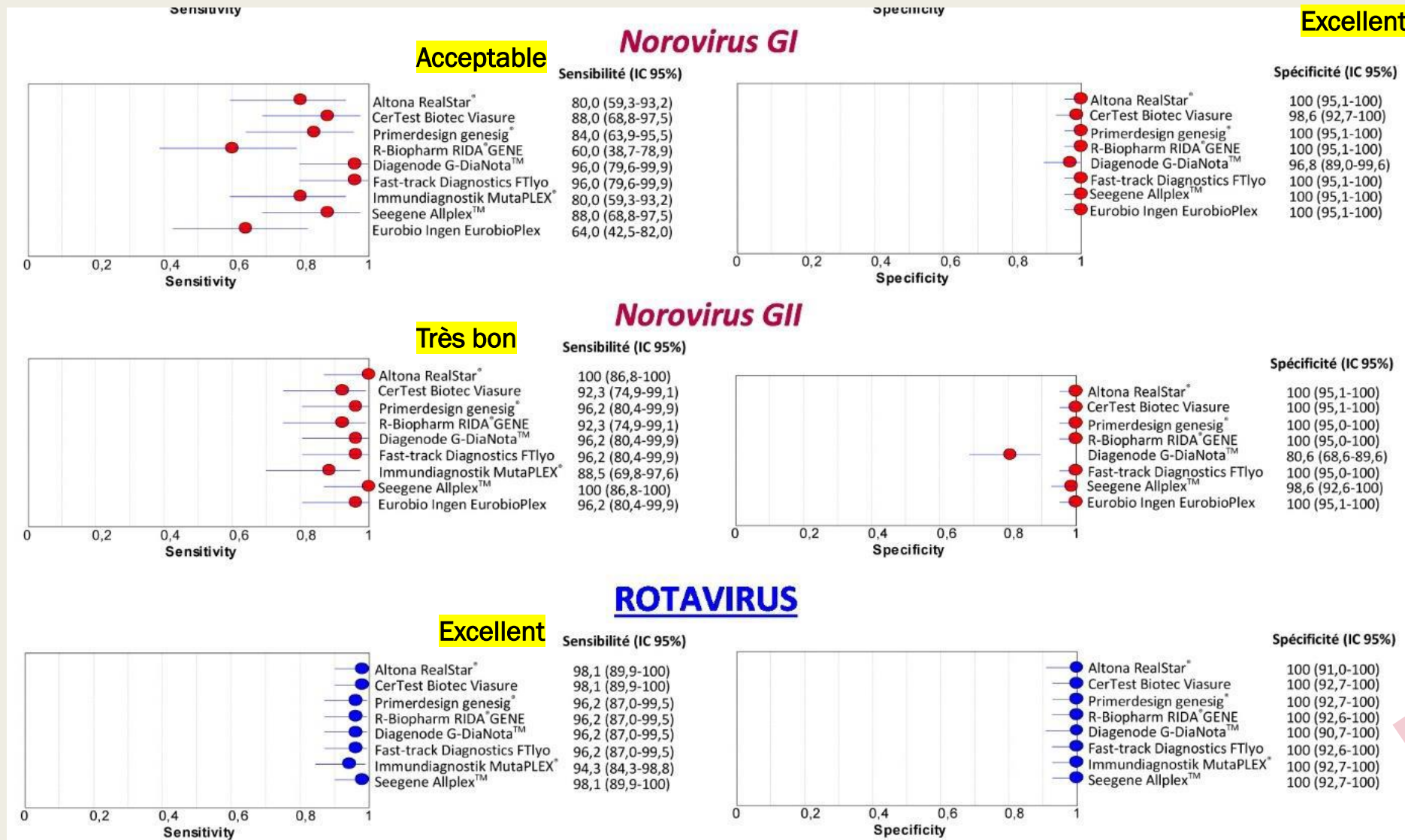


Sapovirus : grande diversité antigénique
PCR = référence

Performances des PCR ciblant les virus des GE

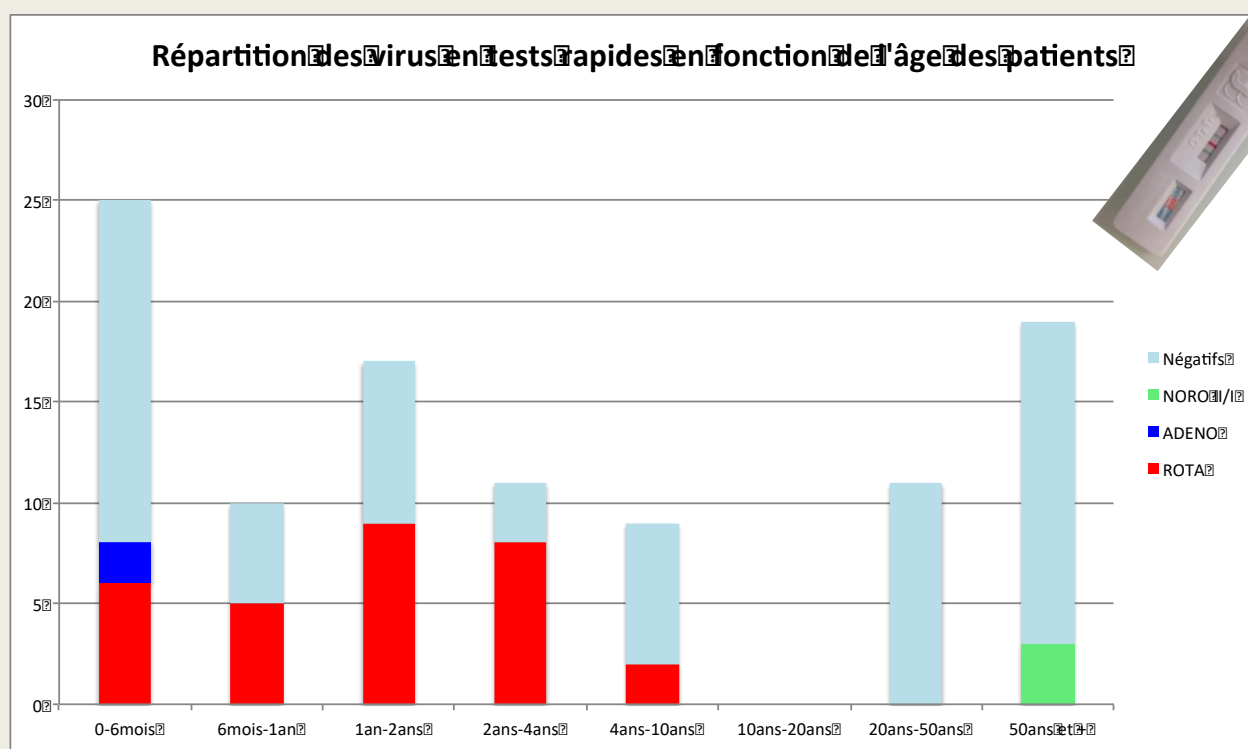


Performances des PCR ciblant les virus des GE



Mais les ICG
suffisent
souvent

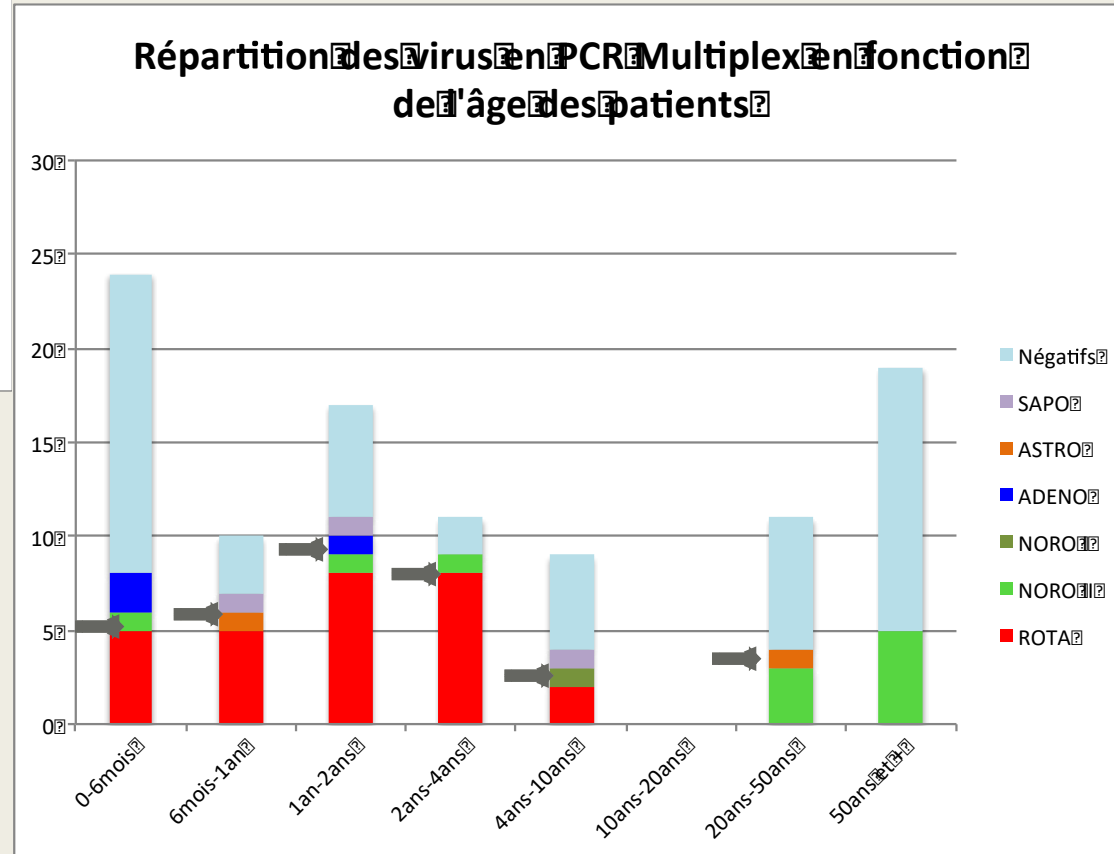
Etude rétrospective au CHRU Tours apport de la PCR vs ICG ?



Mars 2013 : 102 selles (ICG) congelées pour PCR rétrospective



FTD® Viral Gastroenteritis
Norovirus I, Norovirus II,
Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus et Sapovirus



PCR Multiplex – panels gastro-intestinaux élargis

« Le nombre de cibles détectés peut varier notablement selon les tests »



- GEA virales
- GEA bactériennes invasives
- GEA bactériennes toxigènes
- GEA retour de voyage
- GEA parasitaires

Bien choisir
son outil
diagnostique!

PCR Multiplex – panels gastro-intestinaux élargis

« Le nombre de cibles détectés peut varier notablement selon les tests »



- GEA virales
- GEA bactériennes invasives
- GEA bactériennes toxinogènes
- GEA retour de voyage
- GEA parasitaires

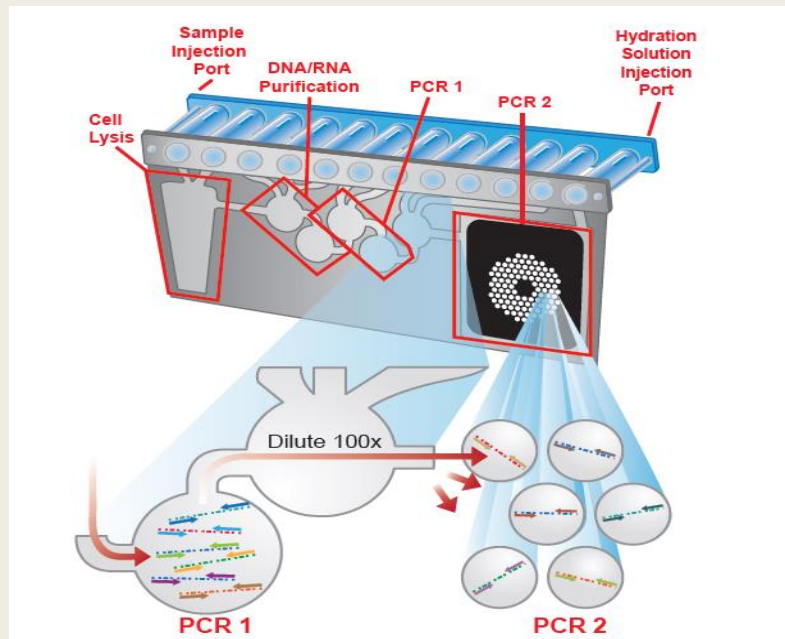
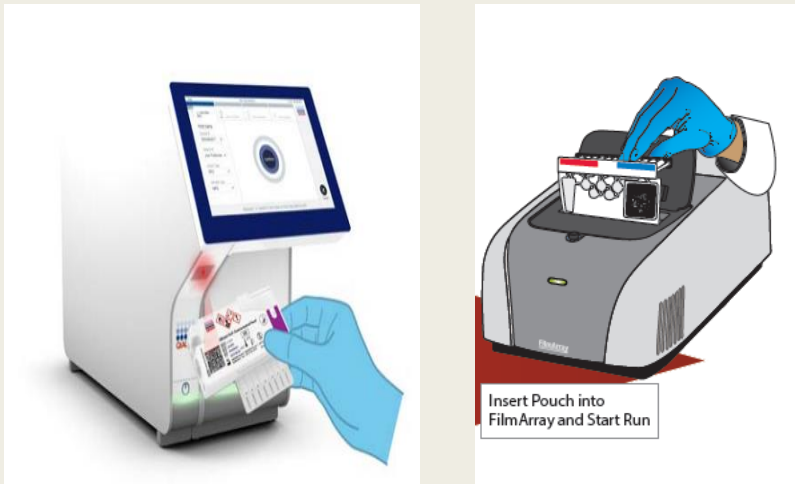
Cibles	BDmax ^{26,27}	FilmArray GI (Biofire) ²⁸	XTAG GPP (Luminex) ²⁸	Seeplex Diarrhea ACE detection (See-gene) ^{29,31}
Bactéries				
<i>Campylobacter</i> spp. ¹	x	x	x	x
<i>Salmonella</i> spp.	x	x	x	x
EIEC/ <i>Shigella</i> spp.	x	x	x	x
STEC/EHEC (stx1/stx2)	x	x	x	x
<i>E. coli</i> 0157		x	x	x
ETEC	x	x	x	
EAEC	✖	x	✖	✖
EPEC	✖	x	✖	✖
<i>Aeromonas</i> spp.		x		x
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	x	x		
<i>Yersinia enterocolitica</i>	x	x	x	x
<i>Vibrio</i> spp. ²	x	x	x	x
<i>Clostridium difficile</i> (toxine A/B)	x (toxine B)	x	x	x (toxine B)
Parasites				
<i>Cryptosporidium</i> spp. ³	x	x	x	
<i>Entamoeba histolytica</i>	x	x	x	✖
<i>Giardia lamblia</i>	x	x	x	✖
<i>Cyclospora cayentanensis</i>		x		
Virus				
Adenovirus 40/41	x	x	x	x
Norovirus GI/GII	x	x	x	x
Rotavirus A	x	x	x	x
Sapovirus	x	x	✖	
Astrovirus	x	x		x
Paramètres				
Nombres de cibles	18	22	15	13
Temps de rendu des résultats	-2-3 h	-1 h	-5 h	-10 h

Bien choisir son outil diagnostique!

✖ Non détecté

PCR « Multiplex » syndromique rapide

Panel « VIRUS + BACTERIES + VIRUS »
Plus de 20 cibles



Run Summary	
Sample ID:	009196-03-0790
Detected:	<i>Clostridium difficile</i> toxin A/B
Run Date:	27 Sep 2013 12:03 PM
Controls:	Passed
Result Summary	
Bacteria	
Not Detected	<i>Campylobacter</i>
✓ Detected	<i>Clostridium difficile</i> toxin A/B
Not Detected	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
Not Detected	<i>Salmonella</i>
Not Detected	<i>Vibrio</i>
Not Detected	<i>Vibrio cholerae</i>
Not Detected	<i>Yersinia enterocolitica</i>
Diarrheagenic <i>E. coli</i> /Shigella	
Not Detected	Enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)
Not Detected	Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC) <i>lt/stx</i>
Not Detected	Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i>
⊗ N/A	<i>E. coli</i> O157
Not Detected	<i>Shigella</i> /Enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC)
Parasites	
Not Detected	<i>Cryptosporidium</i>
Not Detected	<i>Cyclospora cayatanensis</i>
Not Detected	<i>Entamoeba histolytica</i>
Not Detected	<i>Giardia lamblia</i>
Viruses	
Not Detected	Adenovirus F 40/41
Not Detected	Astrovirus
Not Detected	Norovirus GI/GII
Not Detected	Rotavirus A
Not Detected	Sapovirus

Coût élevé : juste positionnement dans la routine :
Réserver aux immunodéprimés / situation d'urgence : terrain particulier

PCR « Multiplex » syndromique

Interêt médico-économique

La coproculture standard est l'examen le plus fréquemment prescrit en cas de gastro-entérite (GE), : ne permet pas l'identification de tous les agents pathogènes

La PCR Multiplex (panel GE)

- permet un criblage rapide et large au cours des GE
- identifie un agent pathogène deux fois plus souvent que les protocoles habituels
- Approche adaptée pour les diarrhées de retour de voyage du fait du large panel

IMPACT :

- Les modifications thérapeutiques précoces sont plus fréquentes
« Le premier bénéfice est la détection des pathogènes pour lesquels il est recommandé de prescrire une antibiothérapie précoce ».
- La durée du séjour hospitalier est raccourcie
- Epargne possible d'examens complémentaires
- Prise plus précoce de mesures pour l'entourage / dans le service.



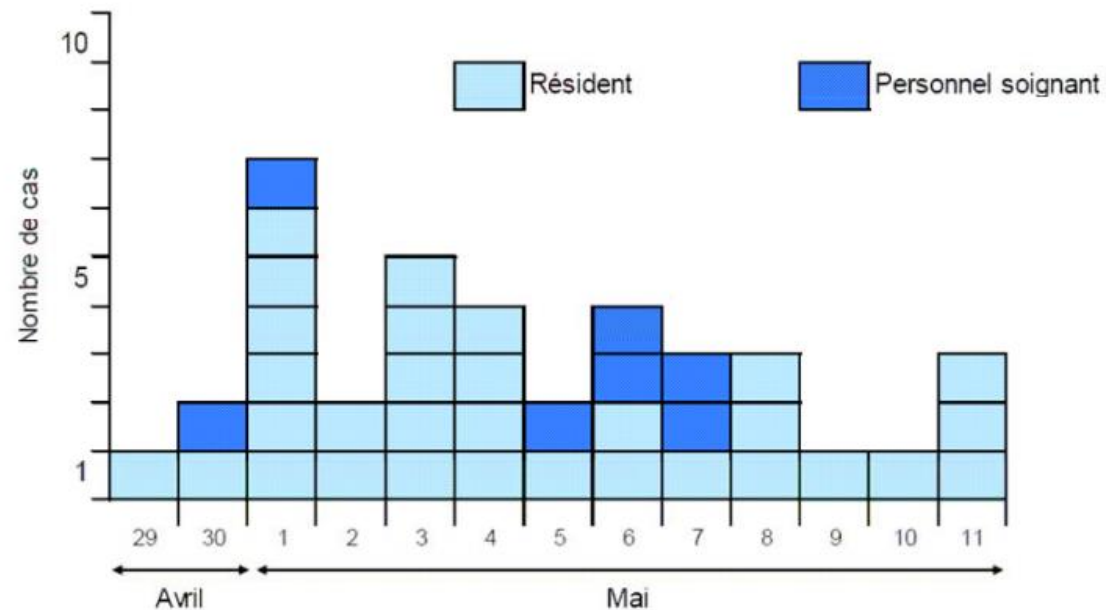
Norovirus et personnes âgées

- 83% des épidémies de gastro-entérite virale dans les établissements de soins pour personnes âgées⁴
- Caractéristiques des épidémies à norovirus chez les personnes âgées
 - Taux d'attaque élevé
 - Calderon-Margalit R, 2005. TA= 32%*⁵
 - Green K.Y, 2002. TA=26%*⁶
 - Morbidité importante
 - Haustein T, 2009. Taux d'admission aux urgences attribuable au norovirus chez les PA : 0,3%*⁷
 - Mortalité non négligeable
 - Harris JP, 2008. Parmi les maladies infectieuses intestinales : taux de mortalité attribuable au norovirus= 13%*⁸

Exemple d'une épidémie de Norovirus dans une EHPAD à St Denis (Réunion)

- Au total 39 cas : 31 résidents et 8 parmi le personnel soignant
- Taux d'attaque : 44% chez les résidents
- Durée : 29 avril au 11 mai 2010
- Courbe épidémique : source commune de contamination puis transmission de personne à personne

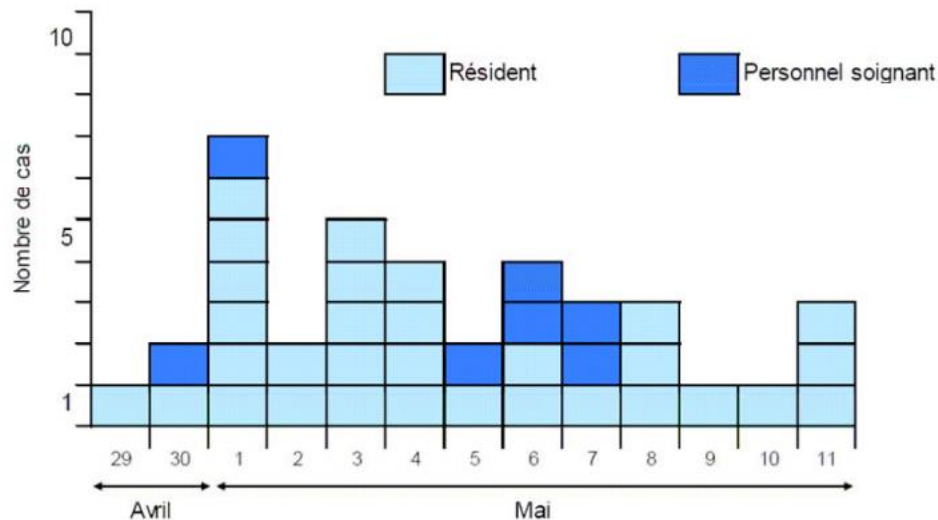
Courbe épidémique selon la date de début des signes et la définition de cas. EHPAD de Saint-Denis, Réunion, 2010



Exemple d'une épidémie de Norovirus dans une EHPAD à St Denis (Réunion)

- Au total 39 cas : 31 résidents et 8 parmi le personnel soignant
- Taux d'attaque : 44% chez les résidents
- Durée : 29 avril au 11 mai 2010
- Courbe épidémique : source commune de contamination puis transmission de personne à personne

Courbe épidémique selon la date de début des signes et la définition de cas. EHPAD de Saint-Denis, Réunion, 2010



- Tableau clinique : essentiellement de la diarrhée (94%)

Signes cliniques rapportés chez les résidents. EHPAD Saint Denis, Réunion, 2010.

Signes cliniques	Résidents (n=31)	
	n	%
Diarrhées	29	93,6
Vomissements	12	38,7
Douleurs abdominales	3	9,7
Nausées	0	0,0
Fièvre	3	9,7

Epidémie à norovirus

- Plusieurs éléments en faveur d'une épidémie à norovirus
 - Tableau clinique : vomissements en jet et diarrhée
 - Taux d'attaque élevé chez les résidents
 - Survenue de nombreux cas sur une courte période
 - Coprocultures négatives
- Analyses microbiologiques
 - Isolement de norovirus

Exemple d'une épidémie de Norovirus dans une EHPAD à St Denis (Réunion)

- Hypothèses de diffusion

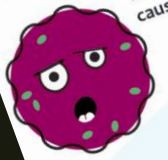
- Caractéristiques des norovirus⁹⁻¹¹

- grande quantité de particules virales disséminées dans l'environnement
 - dose infectante faible
 - taux de reproduction très élevé ($R_0=14,05$)
 - existence d'une excrétion pré-symptomatique chez 30% des patients
 - excrétion virale pouvant être longue après le début des symptômes
 - stabilité du norovirus dans l'environnement

Merci de votre attention!

THERE'S NO SUCH THING AS 'STOMACH FLU'

It's usually NOROVIRUS, the most common cause of short-term diarrhea and vomiting!



Norovirus is in the poop and vomit of people who are sick. If the virus gets into your mouth, you can get sick, too.

From your food

SOURCE VENTADOUR

APPROBATION DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DU 18 FÉVRIER 1868
AUTORISATION DE L'ÉTAT DU 13 AOÛT 1868
AUTORISATION DES MINISTÈRES DE LA MARINE ET DES COLONIES

S'il est vrai que l'on obtient le maximum d'effets avec l'eau bue à la source même, il n'en est pas moins vrai que les résultats obtenus avec l'eau du PESTRIN en bouteilles sont le plus souvent remarquables (D^r. Colombani)



L'eau du PESTRIN est souveraine dans le paludisme, les affections du foie, de l'estomac, des intestins. Elle amène la guérison rapide des diarrhées, des gastro-entérites.
Faiblement minéralisée, riche en fer, très gazeuse elle est supportée par les tempéraments les plus délicats.

Les cures sur place se font à l'HÔTEL DU PESTRIN (Halle des Hortensias)

LES SOURCES DU PESTRIN MEYRAS (ARDÈCHE)

LA SOURCE VENTADOUR EST RENFORCÉE A SON GAZ NATUREL

PH. GUYOTON - MARSEILLE

" Approbation de l'Académie de Médecine du 18 Février 1868 "

" Autorisation de l'Etat du 13 Aout 1868 "

" Autorisation des Ministères de La Marine et des Colonies "