



Association Belge des Infirmier(ère)s en Hygiène Hospitalière
Belgische Vereniging van Verpleegkundigen in Ziekenhuihygiëne

BAPCOOC
Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee



Belgian Infection Control Society
asbl/vzw

Trimestriel :

VOL. XVII n° 1
1^{er} trimestre 2013

Bureau de dépôt :

Belgique - België
Bruxelles - Brussel X
P.P. 1/3542

Editeur Responsable :

A. Simon
UCL - Hygiène Hospitalière
Av. Mounier - Tour Franklin -2 sud
B - 1200 - BRUXELLES

SOMMAIRE

- 2 Nouveaux aspects épidémiologiques et de prévention d'infections à *Escherichia coli* productrices de Vérotoxines / Shiga-toxines
- 7 Les norovirus : qui sont-ils ? Le point sur la question
- 13 Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors: implications for the laboratory of molecular biology
- 19 La prévention du MRSA en Unités de Réadaptation : Aspects opérationnels
- 21 Site Web
- 22 Nous avons lu pour vous
- 25 Agenda scientifique
- 27 Instructions aux auteurs
- 28 Comité de Rédaction
Abonnements

EDITORIAL

Que celui qui n'a pas dû gérer une épidémie à Norovirus cet hiver lève la main...

Vous aurez peut-être l'impression en parcourant le sommaire de ce numéro que nous arrivons trop tard avec cette revue sur ce Norovirus, responsable de gastro-entérites.

N'oublions pas que même si cette virose porte le nom de « Winter vomiting disease », nous ne sommes pas à l'abri de cas au printemps. Restons vigilants...

Le BICS renouvelle son bureau et lance un appel à candidature ou plutôt un appel aux bonnes volontés. Jeunes hygiénistes, médecins et infirmiers, lancez-vous, il y a des places à prendre. Le BICS, par rapport à d'autres instances s'occupant d'hygiène et de prévention des infections, a une mission scientifique et de partage de connaissances. Ceci se concrétise par la participation à la rédaction de recommandations, la participation au comité de rédaction de Noso-info, à l'octroi de bourses de formation ou de fonds pour une recherche dans un domaine d'actualité et aussi par l'organisation de deux symposia par an, en général bien suivis et très appréciés.

Les réunions du bureau (6 par an environ) sont toujours des moments conviviaux d'échange d'idées et surtout à l'origine de réalisations tangibles (cf missions ci-dessus).

C'est le moment de vous impliquer dans des projets qui vous tiennent à cœur.

Si on veut que les choses bougent, il faut les faire bouger !

Anne Simon

Avec le soutien du SPF Santé
Publique, Sécurité de la Chaîne
alimentaire et Environnement,
Eurostation Bloc II – 1^{er} étage
(1D01D)
Place Victor Horta, 40/10
1060 Bruxelles

N
O
S
O
I
N
F
O

ARTICLE ORIGINAL

Nouveaux aspects épidémiologiques et de prévention d'infections à *Escherichia coli* productrices de Vérotoxines / Shiga-toxines

Denis Piérard

Centre de référence nationale pour les *Escherichia coli* productrices de Shiga-toxines (STEC) / Véro(cyto)toxines (VTEC), UZ Brussel

Introduction

En mai & juin 2011, un impressionnant foyer d'*Escherichia coli* producteur de véro(cyto)toxines (VTEC) du sérotype O104:H4, concernant près de 4.000 cas, est apparu en Allemagne^[1, 2, 6, 7, 9]. Cette épidémie exceptionnelle ne doit pas nous faire oublier que d'autres VTEC, en particulier le sérotype O157, constituent encore toujours une menace importante, causant de nombreux cas sporadiques et foyers d'épidémie de diarrhées et de SHU dans le monde^[6]. Nous allons comparer ici, après un bref aperçu de l'évolution de l'épidémie, les caractéristiques des infections à O157:H7, le sérotype de VTEC le plus fréquent, à celles des infections à O104:H4 et d'autres sérotypes VTEC. Les infections VTEC restent un défi pour l'agriculture, la sécurité de la chaîne alimentaire, la santé publique et la recherche scientifique.

L'épidémie O104:H4 de 2011

L'épidémie a touché principalement l'Allemagne, où 855 cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) et 2.987 cas de gastroentérite à VTEC (sans SHU) ont été recensés^[9]. Dans 14 autres pays européens et en Amérique du Nord, 83 cas avec SHU et 54 sans SHU ont été rapportés, toujours chez des personnes (ou proches de personnes) ayant séjourné récemment en Allemagne, à l'exception de 10 cas confirmés en France qui faisaient partie d'un foyer endémique^[3]. Au total, 55 décès ont été signalés. A noter également la répartition en termes d'âge et de sexe : contrairement à la prédominance des cas de VTEC chez les enfants des deux sexes (voir plus bas), les patients étaient dans le cas présent essentiellement des adultes (88 %, âge médian : 42 ans) et majoritairement des femmes (68%). La haute fréquence et les caractéristiques des cas à SHU étaient également remarquables, avec un pourcentage très élevé (50 %) de symptômes neurologiques sévères, comme des crises d'épilepsie, des délires et le coma.

Outre sa grande envergure et sa haute mortalité, ce foyer est également caractéristique parce que le sérotype O104:H4 diffère des autres VTEC sur le plan des mécanismes de virulence et du réservoir. Alors que

les VTEC les plus pathogènes présentent une combinaison de production de vérocitotoxine et d'attachement/effacement et possèdent un réservoir animal, la souche O104:H4 de l'épidémie présentait une combinaison de facteurs de virulence de la VTEC et de l'*E. coli* entéroagrégate (EaggEC) et ne dispose pas de réservoir animal connu^[1, 2]. Cette souche était également remarquablement résistante aux antibiotiques, avec la présence d'un plasmide codant pour un BSLE du type CTX-M-15.

Plusieurs études cas-témoins ont été nécessaires pour indiquer quel en était le véhicule. Il s'agissait de pousses de fenugrec importées d'Egypte. Le pathogène n'a toutefois pas pu être trouvé dans l'aliment suspecté d'être à l'origine de l'épidémie, à l'exception de restes d'aliments ou de déchets des victimes, résultant probablement d'une contamination secondaire. L'implication du fenugrec est pourtant claire, d'autant que les victimes de l'épidémie française avaient mangé des graines de la même origine.

Karch et al. ont présenté les événements sur une ligne du temps^[2]. Les graines de fenugrec utilisées pour la production des pousses suspectes ont été transportées d'Egypte en novembre 2010 vers l'Allemagne en passant par Amsterdam et Rotterdam ; elles ont été distribuées en Allemagne, mais ont également été transportées en Grande-Bretagne et enfin en France. En Allemagne, les graines ont été germées à partir du 10 février et consommées principalement en avril et mai. Une analyse rétrospective a démontré que les premiers cas de diarrhée liés à l'épidémie sont apparus début mai, alors que la première identification d'une *E. Coli* de sérotype O104:H4 n'a eu lieu que le 24 mai. Ensuite, on a constaté que cette souche ne produisait pas uniquement des VT2a, mais présentait également une adhésion entéroagrégate. Le premier des 4 séquençages était déjà terminé le 3 juin. Les derniers cas de l'épidémie ont présenté les premiers symptômes le 4 juin.

En France, un emballage de 50 grammes de graines germées a été utilisé pour garnir un potage servi à un événement le 8 juin à Bègles, en région bordelaise. Vingt-quatre (24) cas ont été rapportés, soit 14%

des personnes exposées. Ici aussi, ce sont surtout des adultes (75%) de sexe féminin (92%) qui ont été touchés. Sept patients ont développé un SHU, mais aucun décès n'a été constaté^[3].

L'impact social et médiatique de l'épidémie a été remarquablement élevé. L'inquiétude du public a été très importante et les médias ont largement parlé de l'épidémie. Cette réaction quelque peu démesurée trouve sa source dans le pourcentage élevé de décès et le fait que les autorités sanitaires ont mis du temps avant de pouvoir identifier la source. Le sentiment erroné de vivre dans un monde exempt de risque de maladies infectieuses graves a également joué un rôle auprès du public. Les autorités locales allemandes ont averti plusieurs fois précocement de sources potentielles d'infection, sources qui n'ont pas été confirmées ultérieurement. Malgré l'annulation de ces alarmes, l'impact de la mise en cause des légumes espagnols sur l'économie a été énorme: l'Espagne estime que le retrait des concombres et autres légumes du marché a coûté 51 millions d'euros et que le déficit de production a atteint près de 200 millions d'euros. L'agriculture et le secteur de l'alimentation de plusieurs autres pays européens, dont la Belgique, ont également été touchés. Les dépenses en soins de santé pour diagnostic, hospitalisation, dialyse et transplantations futures d'organe ainsi que pour les recherches épidémiologiques n'ont pas été prises en compte.

Pathogénèse

Outre l'*E. coli* commensale, il existe des souches de cette espèce qui possèdent toutefois des facteurs de virulence et sont pathogènes. L'*E. coli* pathogène extra-intestinale (ExPEC) est représentée par l'*E. coli* uropathogène (UPEC) et l'*E. coli* à l'origine de méningites (MNEC), alors que l'*E. coli* à l'origine de diarrhées est répartie en différents groupes. Sur base de l'image clinique, les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de virulence sont généralement répartis dans 6 groupes différents : *E. coli* entéropathogènes (EPEC), *E. coli* entéroinvasives (EIEC), *E. coli* entérotoxiques (ETEC), *E. coli* entéroagrégatives (EAEC ou EAggEC), *E. coli* à adhésion diffuse (DAEC) et *E. coli* productrices de vérocitotoxine (VTEC), également appelées *E. coli* productrices de Shiga-toxine (STEC)^[6]. A l'heure actuelle, l'attention se porte principalement sur les VTEC, car elles sont associées à des colites hémorragiques (CH) et au très craint syndrome hémolytique et urémique (SHU). Une troisième appellation, *E. coli* entérohémorragique (EHEC) a été proposée pour les souches qui présentent les mêmes propriétés cliniques, épidémiologiques et pathogènes que les souches du sérotype O157:H7. Bien que de nombreux auteurs utilisent celle-ci, les facteurs génétiques essentiels qui définissent les organismes comme la cause d'une CH et d'un SHU ne

sont pas clairs et nous suggérons de suivre Nataro et al. et d'éviter cette appellation^[6].

Vérocitotoxines/Shiga-toxines

Un groupe de cytotoxines qui connaissent deux dénominations strictement synonymes (les véro(cyto)toxines (VT) du fait de leur toxicité pour les cellules Véro in vitro et les shiga-toxines (Stx) parce que le premier type est proche parent de la shiga-toxine de *Shigella dysenteriae* sérotype 1) est associé à l'apparition d'un SHU. Actuellement, on connaît deux types de toxines, VT1 et VT2, dont on a identifié trois variantes pour la première et sept variantes pour la seconde [8]. La présence de variantes VT2a, VT2c et VT2d a été mise en relation avec un risque accru de développer un SHU. La VT peut atteindre la circulation via le processus inflammatoire dans l'intestin. Chez l'homme, un récepteur (fonctionnel), le Gb3, se trouve sur l'endothélium du rein. Après liaison au récepteur, la toxine est internalisée et endommagera ensuite l'ARN ribosomique. Il en résulte un arrêt de la synthèse protéique et par conséquent la mort cellulaire. Cette atteinte aux cellules endothéliales des reins entraîne le développement de SHU^[7].

Lésions d'attachement/effacement

A l'instar des souches EPEC, les sérotypes VTEC les plus pathogènes possèdent le gène d'attachement/effacement de l'*E. coli* (*eae*) codant pour l'intimine, une protéine de la membrane externe, ainsi que le système de sécrétion de type III codé sur une île de pathogénicité, le "locus d'effacement des entérocytes" (LEE). L'intimine se fixe au récepteur TIR (translocated intimin receptor). Ce récepteur est placé par la VTEC-même dans l'épithélium de l'intestin. Ce qui mène à un schéma typique de lésions d'attachement/effacement (lésions A/E), qui apparaissent dans le gros intestin et dans l'intestin grêle et se caractérisent par la destruction de la membrane à bordure en brosse et la perte de la structure des microvillosités.

Entérohémolysine et autres facteurs de virulence

Les autres facteurs de virulences pour le VTEC étaient du sérotype O157:H7. Ces souches possèdent des plasmides de masse moléculaire élevée qui codent pour une hémolyse, l'entérohémolyse. La production d'entérohémolyse a été mise en corrélation avec l'évolution clinique sévère chez l'homme. De nombreux autres facteurs de virulence ont été décrits. Les gènes effecteurs non LEE (NLE) sur une île de virulence chromosomique OI122, OI157 et OI150 étaient plus souvent présents dans ces sérotypes, les plus pathogènes pour l'être humain. L'analyse de risque moléculaire des souches VTEC a démontré qu'outre la production de VT, une machinerie complexe d'adhésines et de gènes effecteurs est nécessaire pour coloniser les cellules épithéliales de l'intestin humain et causer des maladies graves.^[1]

Adhésion entéroagrégitve

La souche qui a provoqué l'épidémie allemande de 2011 est très différente de la VTEC visée plus haut. Elle produit des VT2a, mais ne possède pas de gène *eae* ni d'autres facteurs de virulence de la VTEC. Il s'agit d'une *E. coli* entéroagrégitve (EaggEC), réputée pour la production de VT. L'adhésion entéroagrégitve entraîne une colonisation efficace des entérocytes, suivie d'une résorption des VT. L'EaggEC est connue pour être une cause de diarrhée endémique chez les enfants dans les pays en voie de développement mais aussi dans les pays industrialisés, de diarrhée épidémique, de diarrhée du voyageur et de diarrhée persistante en présence d'infection par le VIH. Toutes les souches entéroagrégitves ne sont pas pathogènes et il semble y avoir une corrélation entre la présence du régulateur EaggEC global AggR (gène *aggR*) et une pathogénicité élevée. Il n'y a pas de réservoir animal connu. Seule une poignée de souches d'*E. coli* productrices de vérocitotoxines entéroagrégitves (Eagg-VTEC), soit de ce sérotype O104:H4 soit des O111:H2 et O86:H-, ont été rapportées avant l'épidémie de 2011.^[7]

Pathogénicité et sérotypes

Comme on ne sait toujours pas précisément quelle combinaison de gènes de virulence peut être mise en relation avec les complications les plus sévères, le SHU et la CH, une classification en 5 sérotypotypes a été proposée sur base de la survenance des sérotypes dans le SHU et la CH dans les foyers d'épidémie et la possession de certains facteurs de virulence spécifiques. Le sérotypotype A est représenté par le sérotype O157:H7 et sa variante immuable O157:H-. Le sérotypotype B est représenté par O26:H11, O103:H2, O111:H- en O145:H-, auxquels s'ajoutent parfois O121:H19 (fréquent en Scandinavie et en Amérique du Nord) et O45:H2 (uniquement en Amérique du Nord). Le sérotypotype C réunit des sérotypes qui surviennent plus souvent, mais rarement en association avec un SHU et des épidémies, alors que le sérotypotype D réunit des souches humaines moins pathogènes. Enfin, le sérotypotype E est représenté par des souches isolées exclusivement chez l'animal^[6].

Il a également été proposé de simplifier les choses en séparant les sérotypes à haut risque de développement de SHU (renseignés ici) des sérotypes à faible risque. Il s'agit des sérotypotypes A et B, donc le top 5 ou 7 selon que l'O121:H19 et l'O45:H2 soient inclus ou non, à condition qu'ils produisent des VT2a, VT2c ou VT2d et soient positifs au gène *eae*.

La place de l'*E. coli* productrice de vérocitotoxine entéroagrégitve (Eagg-VTEC) dans cette classification n'est pas évidente. Cette combinaison de facteurs de virulence n'a été que rarement décrite en dehors de l'épidémie massive de 2011, mais il est clair que de telles souches appartiennent aux VTEC

les plus pathogènes vu le pourcentage élevé de patients présentant un SHU. Il est incontestable que la souche épidémique *E. coli* O104:H4 est particulièrement virulente. La combinaison spécifique d'une adhésion accrue, d'une capacité extraordinaire de survie, y compris sous le statut physiologique VBNC (viable, mais non cultivable), dans l'alimentation et l'environnement, à la production de VT2a et l'antibiorésistance explique la haute plasticité du génome de ce pathogène et en partie aussi cette virulence élevée.

Tableaux cliniques

O157:H7 et autres sérotypes

Pour le développement d'une diarrhée, l'incubation dure généralement 3 à 4 jours, avec une durée de propagation de 1 à 12 jours. L'infection peut évoluer de manière symptomatique, se limiter à une diarrhée modérée, devenant hémorragique après 1 ou 2 jours et suivie chez 4% des patients par un syndrome hémolytique et urémique (SHU). La colite hémorragique (CH) se caractérise par la survenance soudaine de violentes crampes au ventre, parfois accompagnées de vomissements, le plus souvent sans fièvre. S'en suit après 24h une diarrhée aqueuse, qui devient hémorragique après 1 à 3 jours. Les désagréments durent de 2 à 9 jours (4 jours en moyenne) et disparaissent généralement spontanément.

Le SHU est plus fréquent chez les jeunes enfants, le pourcentage pouvant atteindre 15%. Les personnes âgées ont également plus de risques de développer ce syndrome. Le SHU peut se développer jusqu'à 14 jours après la gastroentérite et se caractérise par la triade anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. Des complications neurologiques, cardiaques et métaboliques peuvent survenir et entraîner des séquelles telles qu'insuffisance rénale, protéinurie, hypertension et parfois diabète, parfois des années après l'épisode aigu.

Epidémie O104:H4

En ce qui concerne l'épidémie allemande de 2011, d'autres caractéristiques ont été observées : la durée d'incubation était plus longue, 8 jours en moyenne, avec des percentiles p25 de 6 jours et p75 de 10 jours, alors que l'intervalle entre le premier jour de diarrhée et la survenance du SHU était comparable à celui des infections O157:H7, 5 jours en moyenne (p25 : 4 jours et p75 : 7 jours). A noter également que plus de 20% des patients ont développé un SHU alors que cette complication est moins fréquente chez les adultes^[1, 2, 5, 9].

Diagnostic

La plupart des VTEC du sérotype O157:H7 possèdent un biotype particulier : elles sont incapables de fermenter du sorbitol à moins que l'incubation ne se

poursuive plus de 24h. Elles ne possèdent en outre pas de β -glucuronidase et sont résistantes au tellurite. Sur base de ces caractéristiques, de nombreux milieux spécifiques ont été développés, comme la gélose MacConkey Sorbitol (CT-SMAC). Ces milieux permettent une détection sensible des VTEC O157:H7 ne fermentant pas le sorbitol (NSF-O157). Des colonies négatives au sorbitol sont agglutinées pour l'antigène O157 et fixées biochimiquement.

Pour les autres VTEC, en ce compris les souches VTEC O157:H- fermentant le sorbitol (SF-O157) fréquemment retrouvées en Allemagne et plus sporadiquement dans d'autres pays, des techniques spécifiques doivent être utilisées. Les tests Immunoassay de détection de VT dans les milieux de culture sont utilisés pour rechercher ces microorganismes, mais leur sensibilité est limitée et les méthodes moléculaires leur sont préférées. Il est important de toujours tester séparément les colonies positives afin d'isoler une souche VTEC pour le sérotypage et l'étude ultérieure de virulence, y compris à présent la recherche du gène *aagR* comme marqueur d'adhésion entéroagrégrative.

En Belgique, le Centre national de référence utilise un PCR sur les cultures de colonies (voir <https://nrchm.wiv-isp.be/>). La référence d'isolats suspects ou de plaques primaires permet de surveiller les VTEC dans notre pays. Les isolats NSF-O157 sont également communiqués, car des souches négatives de toxine rare se présentent et ces souches peuvent être typées au niveau moléculaire, ce qui permet d'identifier des épidémies répandues. Ce qui est très important, c'est que des échantillons de selles de tous les cas de SHU ont été envoyés, car ce syndrome est considéré comme la partie visible de l'iceberg pour la détection des foyers d'épidémie. Les concentrations de VTEC dans les selles sont élevées peu après le début de la diarrhée, mais la majorité des patients n'en auront rapidement plus dans leurs selles, même si certains, surtout des enfants, vont continuer à éliminer le microorganisme pendant des semaines. C'est pourquoi il est souvent nécessaire de recourir à des immunoconcentrations dans des cas de SHU. Enfin, il est possible de rechercher des anticorps contre les lipopolysaccharides des sérogroupes O les plus fréquents, mais cette technique peu standardisée n'est appliquée que pour la recherche et la surveillance des cas de SHU.

Epidémiologie et réservoir

Les ruminants, comme les bovidés, les ovidés et les cervidés, sont des porteurs asymptomatiques de VTEC. La bactérie survit des mois dans le sol et des semaines dans l'eau. Lors de l'abattage, la carcasse et donc la viande peuvent être contaminées à la VTEC. La consommation de viande insuffisamment cuite, de lait ou de produits laitiers non pasteurisés, d'eau ou de légumes contaminés peut mener à l'in-

fection. Le contact direct avec des animaux infectés, par exemple pendant la visite d'une ferme pour enfants, a également souvent été décrit comme voie de contamination. Finalement, la transmission d'être humain à être humain joue aussi souvent un rôle. La dose infectieuse minimale est très faible, 10-100 bactéries^[6, 7].

Pour la Agg-VTEC, aucun réservoir animal n'a été établi. Ce mécanisme d'adhésion est spécifique à l'être humain, qui semble en être le réservoir. Le sérotype O104:H4 a été importé d'Afrique du Nord et de Turquie dans les pays européens. Ce pathogène n'a pas pu être décelé dans les denrées alimentaires présumées contaminées. La dose infectieuse minimale n'est donc pas connue, mais est probablement particulièrement faible [2].

La VTEC O157:H7 est connue pour les nombreux foyers épidémiques qu'elle a causés. Entre 1982 et 2002, 350 foyers épidémiques ont été rapportés aux États-Unis. Ceux-ci fluctuaient de quelques cas à plusieurs milliers de cas, comme l'épidémie de 1997 à Sakai, au Japon, avec plus de 6.000 cas. L'incidence des cas sporadiques n'est pourtant pas négligeable, tant dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

Depuis 2008, le CNR confirme entre 82 et 112 isolats de VTEC par an, avec une prédominance de VTEC O157, qui oscille entre 50 et 60 isolats par an. Plusieurs épidémies ont été rapportées, mais le nombre de cas ne dépassait pas les vingt. Il n'y a eu aucun cas d'infection à VTEC O104:H4 diagnostiqué en Belgique durant ou après l'épidémie.

Traitement

Une revue de la Cochrane database a montré l'efficacité d'une thérapie supportive seule. Cette étude n'a pas confirmé non plus le risque accru de développer un SHU du fait de l'induction de phages producteurs de Vérotoxine ou de la libération des toxines de l'espace périplasmique suite à la lyse de la bactérie. La plupart des experts continuent de penser que les antibiotiques doivent être évités, car ils n'offrent aucun avantage et risquent de générer des effets indésirables.

Dans le cadre de l'épidémie allemande, l'Eculizumab, un anticorps monoclonal humanisé contre la protéine C5 du complément, a été utilisé chez 300 patients environ avec des résultats mitigés, mais les données n'étaient pas encore publiées. Quelques patients ont connu une évolution favorable du SHU après échanges plasmatiques ou immunoabsorption. D'autres études sont nécessaires pour avoir une idée plus claire de l'efficacité de ces nouvelles formes de traitement^[4, 5].

Prévention

Depuis les premières épidémies des années 1980, de gros efforts ont été consentis pour éviter les infec-

tions à VTEC, tant au niveau de l'agriculture, de l'environnement et du contrôle des eaux, des abattoirs et de la chaîne alimentaire qu'au niveau de l'hygiène humaine, mais c'est à ce dernier point que nous allons nous limiter dans cet article.

Le consommateur a également une responsabilité : le respect de la chaîne du froid et l'hygiène dans la cuisine jouent un rôle essentiel. La viande de bœuf hachée sera de préférence cuite entièrement, de manière à ne laisser aucune partie rosée. Le lait cru et le jus de pomme non pasteurisé sont déconseillés. Une bonne hygiène des mains s'impose au contact d'animaux, par exemple lors d'une visite à la ferme par des enfants.

Enfin, une bonne hygiène des mains s'impose également au contact de personnes souffrant de diarrhée. Dans les hôpitaux, les patients souffrant de diarrhée ou de SHU doivent être placés en isolement de contact.

Conclusion

L'épidémiologie des infections à VTEC reste dominée par le sérotype O157:H7. Et lorsqu'on aborde les cas les plus sévères, à savoir avec évolution en CH ou SHU, les observations les plus importantes restent certainement les mêmes : une fréquence relativement basse des cas endémiques, avec des foyers d'envergure variable, allant parfois jusqu'à des milliers de cas. O157:H7 est en tête d'un groupuscule de sérotypes d'*E. coli* (principalement O26:H11, O103:H2, O111:H- et O145:H-), qui, outre la production de Vérocytotoxines, possèdent également d'autres facteurs de virulence, en particulier l'adhésion par formation de lésions d'A/E.

La récente épidémie d'O104:H4 nous a démontré que d'autres combinaisons de facteurs de virulence ajoutées à la production de VT, ici une adhésion entéroagrégative, peuvent mener à une virulence élevée et, si les circonstances le permettent, une propagation massive. La surveillance des infections à VTEC ne doit donc pas se limiter au sérotype O157:H7. Malheureusement, les techniques de dépistage des VTEC non O157 ne peuvent pas recourir à un biotype particulier, ce qui les rend par conséquent plus difficiles et moins efficaces. C'est pourquoi il est important d'examiner soigneusement tous les cas de SHU, qui ne représentent que le sommet de l'iceberg. C'est capital, parce que des épidémies massives comme celle de 2011 peuvent encore se produire,

certainement avec le sérotype O157:H7, peut-être avec le O104:H4, mais aussi avec d'autres sérotypes. La prévention des infections à O157:H7 consiste surtout à éviter la contamination de la viande et d'autres denrées alimentaires depuis le réservoir animal, mais aussi à ne pas rompre la chaîne du froid et à prévenir la contamination croisée entre humains. Le réservoir d'O104:H4 est vraisemblablement exclusivement humain, mais l'hygiène de la chaîne alimentaire y est également essentielle. Enfin, il est nécessaire de mener des recherches quant à la dynamique de survie et de reproduction de pathogènes tels que la VTEC, mais aussi d'étudier d'autres pathogènes alimentaires durant la production de graines germées.

Références

1. Beutin L, Martin A. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4 infection in Germany causes a paradigm shift with regard to human pathogenicity of STEC strains. *J Food Prot.* 2012; 75:408-18.
2. Karch H, Denamur E, Dobrindt U, Finlay BB, Hengge R, Johannes L, Ron EZ, Tønjum T, Sansonetti PJ, Vicente M. The enemy within us: lessons from the 2011 European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak. *EMBO Mol Med.* 2012; 4:841-8.
3. King LA, Nogareda F, Weill FX, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1588-94.
4. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
5. Muniesa M, Hammerl JA, Hertwig S, Appel B, Brüssow H. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4: a new challenge for microbiology. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78:4065-73.
6. Nataro JP, Bopp CA, Fields PI, Kaper JB, Strockbine NA. *Escherichia, Shigella, and Salmonella*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. ASM Press; 2011: 603-626.
7. Piérard D, De Greve H, Haesebrouck F, Mainil J. O157:H7 and O104:H4 Vero/Shiga toxin-producing *Escherichia coli* outbreaks: respective role of cattle and humans. *Vet Res.* 2012; 43:13-
8. Scheutz F, Teel LD, Beutin L, Piérard D, et al.. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping shiga toxins and standardizing stx nomenclature. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:2951-63.
9. Robert Koch Institute. Report: Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H4 outbreak, Germany 2011. Berlin 2011. Available online at www.rk

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les épidémies de norovirus sont de plus en plus fréquentes dans nos hôpitaux et occasionnent quelques fois la fermeture temporaire d'unités d'hospitalisation.

Ces épidémies n'épargnent pas les soignants qui peuvent à leur tour contaminer les patients et entretenir l'épidémie. Ce sont d'ailleurs souvent les soignants malades qui nous mettent la puce à l'oreille et qui nous font rapidement penser à cet agent pathogène.

La moindre suspicion d'infection à norovirus doit nous faire réagir sans attendre car il est primordiale de mettre en place rapidement les mesures de prévention spécifiques liées aux propriétés physiques du virus et sans en attendre l'identification.

Les norovirus : qui sont-ils ? Le point sur la question

Dr Pascale Huynen, MD, Chef de Clinique

Service de Microbiologie Médicale, CHU de Liège (Belgique)

Historique

Le premier norovirus (NoV) fut découvert en 1968 à l'occasion d'une épidémie de gastro-entérites dans une école de Norwalk (Ohio, USA). En 1972, on décrit pour la première fois en microscopie électronique une particule de 27 nm de diamètre, isolée de matières fécales de volontaires à qui avait été administré un ultrafiltrat fécal obtenu lors de l'épidémie survenue quatre ans plus tôt. On nomma cette particule « virus de Norwalk », du nom de la ville où il a été découvert⁽¹⁾. Ces particules virales ont ensuite été classées sur base de critères morphologiques, et reprises sous le vocable de « Petits Virus de Structure Arrondie ».

En 1979 fut créée la famille *Caliciviridae*, qui tire son nom de la forme observée en microscopie électronique : les virus de cette famille possèdent à leur surface des dépressions en forme de calices (Figures 1 et 2).

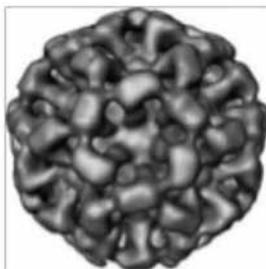


Figure 1 : Modèle de Norovirus (source : Emory edu)

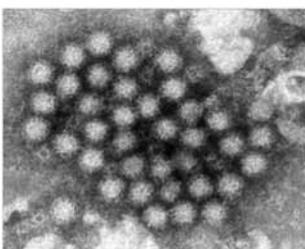


Figure 2 : Norovirus. Observation au microscope électronique (source : CDC, Charles D Humphrey)

La description du génome viral a représenté une étape importante dans la connaissance de ces virus non cultivables, et a ouvert la voie à leur diagnostic par les méthodes de biologie moléculaire. Si bien qu'en 1995 a été amplifié pour la première fois le génome viral du virus de Norwalk, conduisant en 1998 à une classification de la famille *Caliciviridae* basée cette fois sur des critères génétiques. La famille *Caliciviridae* comprend quatre genres : les Vesivirus et Lagovirus, pathogènes pour les animaux, et les Norovirus et Sapovirus, pathogènes pour l'Homme et l'animal.

Classification

Le genre Norovirus comprend 5 génogroupes (G) parmi lesquels les génogroupes I, II et IV sont pathogènes pour l'Homme. Les norovirus sont caractérisés par une très grande variabilité aboutissant à la définition de plusieurs génotypes. Ainsi pour les génogroupes I et II, les plus importants chez l'homme, au moins 8 et 21 génotypes respectivement ont été caractérisés. Les génotypes sont numérotés dans l'ordre de leur découverte, et portent le nom de la ville dans laquelle ils ont été décrits pour la première fois. C'est ainsi que le virus de Norwalk est le premier génotype du génogroupe 1 (GI.1). Les NoV animaux font partie de cette classification, dans laquelle on retrouve des souches porcines, bovines et murines⁽²⁾ (Figure 3).

Parmi les génotypes de NoV, le GI.4 est le principal agent étiologique des épidémies de gastro-entérites virales d'origine alimentaire à travers le monde.

Les NoV présentent un haut degré de diversité génétique, si bien que chaque génotype peut à son tour être subdivisé en une multitude de variants. C'est le cas de la souche GI.4, qui en présente un nombre considérable. Cette variabilité génétique est à la base de la classification des souches de NoV.

La proximité génétique de certaines souches de NoV

humaines et animales soulève la question d'une éventuelle zoonose. Mais jusqu'à présent, aucune transmission de NoV entre l'homme et l'animal n'a été rapportée.

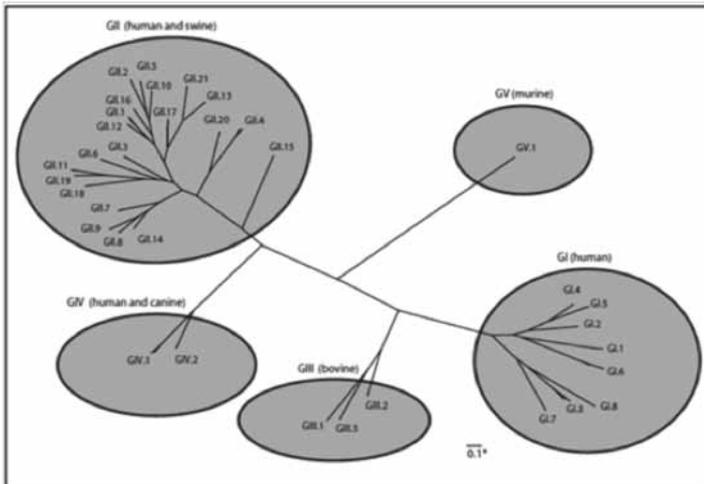


Figure 3 : Classification des norovirus. (source: CDC, 2011)

Caractéristiques virologiques

Les *Caliciviridae* sont des virus à ARN simple brin, non enveloppés, de polarité positive. Leur génome contient approximativement 7600 nucléotides, et est protégé par une capsid de symétrie icosaédrique. Certaines séquences du gène de l'ARN polymérase des NoV sont constantes pour les souches d'un même groupe, et sont utilisées pour le diagnostic par amplification génique. Ces séquences sont nommées Cadre de Lecture Ouvert, plus communément appelées « ORF » pour « Open Reading Frame » dans la littérature anglo-saxonne. Elles sont au nombre de trois. L'ORF1 code un précurseur de protéines non structurales, dont l'ARN polymérase. L'ORF2 et l'ORF3 codent les protéines de capsid majeure (VP1) et mineure (VP2) respectivement. Les régions situées à la jonction de l'ORF1 et de l'ORF2, considérées comme les plus conservées du génome, sont habituellement utilisées comme cible lors du diagnostic par biologie moléculaire.

Les protéines VP1 de la capsid des NoV sont composées de deux domaines majeurs : le domaine S, qui contient l'ARN, et le domaine P, situé à la surface externe du virus, lui-même composé du dimère P1/P2. Ce domaine P est impliqué dans les interactions entre l'hôte et le virus, et présente un haut degré de diversité de séquences corrélé à la grande variabilité antigénique des NoV (Figure 4).



Figure 4a : Organisation du génome des norovirus

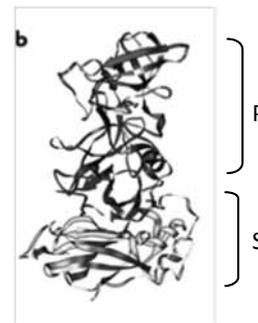


Figure 4b : Structure schématisée de la protéine virale VP1, comprenant les domaines S (en jaune) et P, lui-même subdivisé en sous-domaines P1 (en bleu) et P2 (en rouge) (Source : Nature Reviews Microbiology 2010;8:231-241).

Propriétés physiques

Les NoV sont caractérisés par une grande stabilité dans l'environnement, où ils peuvent persister pendant plus de dix jours (43), et une relative résistance à l'inactivation. Ils résistent à des valeurs extrêmes de pH (de 2 à 12), à de nombreux désinfectants et notamment aux concentrations usuelles de chlore utilisées pour le traitement de l'eau potable, et sont thermorésistants (de -20 à +60°C) (4).

Transmission

La voie de transmission des NoV est féco-orale, principalement (80% des cas) lors des contacts directs, le plus souvent responsables de cas sporadiques (par exemple au sein d'une famille) (Figure 5).

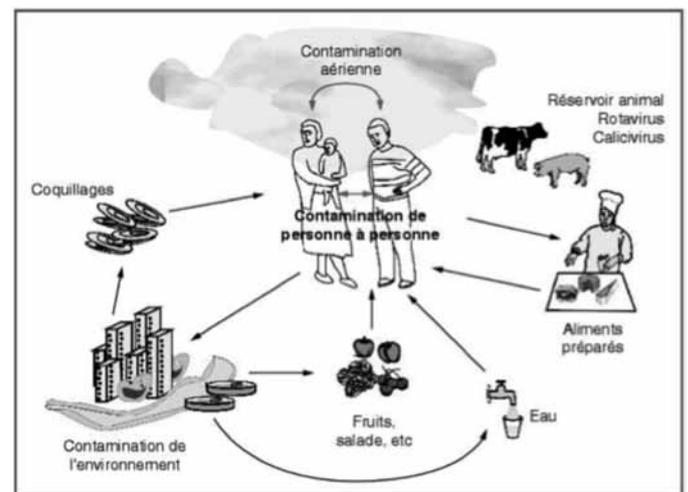


Figure 5. Voies de transmission et modes de contamination des norovirus humains. (D'après P. Pothier, Laboratoire de Virologie, CHU de Dijon, France.)

Les cas les plus rapportés concernent cependant les contacts indirects lors de l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, donnant lieu à des épidémies qui peuvent avoir un impact considérable lorsqu'ils ont lieu dans des collectivités (comme c'est le cas dans les hôpitaux, les maisons de repos, les crèches, les écoles ou encore les bateaux de croisières).

Les mollusques bivalves sont reconnus comme source importante d'infections toxi-alimentaires à NoV, d'une part en raison de leur mode d'alimentation : ces coquillages sont un véritable filtre et concentrent les virus provenant d'une eau contaminée, et d'autre part de par notre mode d'alimentation puisque nous les consommons crus ou peu cuits.

Epidémiologie

Les NoV sont actuellement reconnus comme étant les principaux agents de gastro-entérites virales d'origine alimentaire, et infectent toutes les tranches d'âge. Leur répartition est mondiale⁽⁵⁾. Chez les enfants de moins de 5 ans, bien que le rotavirus reste actuellement la seconde cause de gastro-entérites virales, force est de constater que les NoV sont en passe de devenir la première cause dans les pays où la vaccination contre le rotavirus a été introduite⁽⁶⁾.

Une saisonnalité hivernale des infections à NoV est habituellement observée sous les climats tempérés, avec un pic d'incidence d'octobre à avril et une prédominance durant les mois de février et mars. Bien que nous ne disposions à l'heure actuelle que de peu d'explications à ce sujet, la compréhension de la dépendance saisonnière des infections à NoV représenterait une étape importante vers la compréhension de leur épidémiologie, permettant d'implémenter des mesures de surveillance et de contrôle efficaces⁽⁷⁾.

Le génotype GII.4 en particulier, est un génotype largement dominant parmi les NoV, et c'est également celui qui renferme le plus grand nombre de nouveaux variants⁽⁸⁾. On constate des variations génétiques de plus en plus fréquentes au fil des ans au sein de ce génotype, avec l'apparition de nouveaux variants tous les 2 à 3 ans. Il a par ailleurs été constaté qu'un nouveau variant de GII.4 détecté durant le printemps et l'été correspond à une activité accrue des NoV lors de l'hiver qui suit. L'épidémiologie des souches de NoV du génotype GII.4 mimerait celle du virus influenza, avec une émergence et une propagation rapides et mondiales de nouveaux variants⁽⁹⁾.

Les phénomènes de recombinaison génétique contribuent à la variabilité génétique des souches de NoV et au dynamisme de leur circulation. Mais ils ont également un impact sur la conception des vaccins, qu'ils rendent difficile à mettre au point.

Les caractéristiques des NoV facilitent leur propagation lors des épidémies dans les collectivités, qu'elles

soient communautaires ou nosocomiales : une survie prolongée dans l'environnement, une résistance relative à l'inactivation, une forte contagiosité en raison d'une charge virale excrétée élevée et d'une dose infectieuse vraisemblablement faible (estimée inférieure à 100 virions)⁽¹⁰⁾, une immunité de courte durée suite à l'infection autorisant dès lors les réinfections, l'existence de formes asymptomatiques et une excrétion virale parfois prolongée assortie de charges virales élevées⁽¹¹⁾.

En Belgique, les données épidémiologiques fournies par l'Institut de la Santé Publique, devenu récemment le Centre National de Référence des Norovirus, mettent en évidence un accroissement au fil des ans du nombre d'épidémies à NoV d'origine alimentaire, ayant atteint 20% de la totalité des épidémies d'origine alimentaire en 2010. Cette augmentation du nombre d'infections à NoV rapportées est corrélée avec l'amélioration des méthodes de diagnostic que nous avons à notre disposition depuis l'année 2006.

Pathogenèse

Malgré de multiples tentatives, les NoV humains ne disposent pas d'un système de culture cellulaire in vitro, ni d'un modèle animal pour l'étude de leur réplication et de leur pathogenèse. Depuis peu, les infections reproduites chez la souris peuvent être étudiées grâce à la découverte du NoV murin (MNV-1). Ces virus se multiplient aisément en culture cellulaire, ce qui offrirait des possibilités de modèle pour les NoV humains.

Lors de l'infection chez l'Homme, il semblerait que les NoV se lient aux cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal par l'intermédiaire de séquences polysaccharidiques spécifiques des groupes sanguins A, B, O et Lewis. Les entérocytes, exprimant dans une importante mesure ces antigènes sanguins, serviraient de cellules cibles préférentielles aux NoV. Lorsque l'on compare un épithélium duodéal sain à un épithélium duodéal infecté par des NoV, l'observation histologique met en évidence des modifications structurelles et fonctionnelles, notamment une vacuolisation et une desquamation des cellules épithéliales, une diminution de la résistance de l'épithélium et une réduction de la surface des villosités⁽¹²⁾. Ces modifications structurelles entraînent une malabsorption et de la diarrhée.

Manifestations cliniques

Après une période d'incubation courte de 12 à 48 heures durant laquelle la personne infectée est déjà contagieuse, le tableau clinique d'une infection à NoV est celui d'une gastro-entérite aiguë, incluant nausées, vomissements parfois incoercibles, diarrhée aqueuse non sanglante, et crampes abdominales. Une fièvre modérée est occasionnellement observée. La complication la plus fréquente est la déshydratation,

survenant principalement chez les jeunes enfants et les personnes âgées ou fragilisées par une affection intercurrente. Les infections à NoV sont dans la plupart des cas bénignes et spontanément résolutive en 2 à 3 jours, mais leur impact socio-économique peut se révéler important en cas d'épidémie, de par le caractère explosif de ces épidémies qui présentent d'emblée d'un taux d'attaque élevé pouvant atteindre 50%, avec les conséquences socio-économiques qui en découlent en termes d'absentéisme du personnel, de fermetures de salles d'hospitalisation ou d'établissements scolaires.

Il a été démontré que chez les patients immunodéprimés, entre autres greffés rénaux ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'excrétion des NoV peut perdurer durant plusieurs semaines voire plusieurs mois, avec des présentations cliniques plus sévères ou prolongées, voire chroniques⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾. A l'heure actuelle, les NoV sont des agents entéro-pathogènes encore trop peu fréquemment évoqués en première intention car méconnus en tant que responsables de diarrhées chroniques et sévères chez ces patients. Le diagnostic est donc le plus souvent retardé ou même ignoré⁽¹⁶⁾.

On a observé chez les jeunes enfants, une excrétion des NoV durant parfois plus de dix jours après la fin des symptômes⁽¹⁷⁾. Il conviendrait de tenir compte de ces durées d'excrétion virales prolongées et d'éventuellement adapter le nombre de jours d'isolement recommandé lors d'épidémies nosocomiales⁽¹⁸⁾.

Diagnostic

Un épisode aigu de diarrhée non sanglante, avec ou sans vomissements, doit d'emblée faire évoquer une origine virale.

L'utilité du diagnostic étiologique d'une gastro-entérite virale réside en plusieurs points :

- Le diagnostic et la prise en charge individuelle des patients.
- L'estimation de la contagiosité. En effet, face à une infection à NoV, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la mise en place de mesures de précautions complémentaires visant à limiter la transmission des virus.
- La prise en charge des épidémies. Les épidémies à NoV sont difficiles à contrôler et peuvent engendrer des coûts considérables. Ces coûts peuvent toutefois être limités par un diagnostic précoce et l'instauration rapide de mesures de contrôle efficaces afin de limiter l'ampleur de l'épidémie.
- La surveillance épidémiologique.

La méthode diagnostique de choix est la détection génomique du virus par RT-PCR dans les matières fécales, utilisant des amorces visant la région de l'ORF1 codant l'ARN polymérase⁽¹⁹⁾. De par sa sen-

sibilité et sa spécificité optimales, cette méthode est considérée comme la méthode de référence. Elle permet en outre de réaliser une caractérisation moléculaire de la souche virale isolée par un séquençage des produits d'amplification et la comparaison à une banque de données, et de contribuer ainsi à l'amélioration des connaissances épidémiologiques des souches circulantes. Le seul écueil de cette technique est son inaptitude à attester du caractère infectieux ou non des particules virales détectées dans les prélèvements.

Les méthodes de diagnostic par biologie moléculaire ne sont cependant pas accessibles à tous les laboratoires en raison du coût élevé et des équipements sophistiqués qu'elles requièrent. Par ailleurs, à l'heure actuelle, aucun remboursement n'est octroyé en Belgique par l'INAMI pour la recherche de NoV par RT-PCR.

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les antigènes viraux dans les matières fécales par des méthodes immuno-enzymatiques, soit en microplaques permettant de tester simultanément un nombre élevé d'échantillons, soit sous forme de monostests rapides immunochromatographiques. Les antigènes de NoV peuvent être retrouvés dans les échantillons de selles jusqu'à 15 jours suivant l'épisode infectieux. La détection antigénique requiert moins d'équipement que la RT-PCR, rendant cette méthode moins onéreuse et plus facile à implémenter dans un laboratoire de routine. Les tests rapides sont faciles d'utilisation et fournissent un résultat endéans la demi-heure, ce qui présente un intérêt non négligeable dans la prise en charge des épidémies de gastro-entérites aiguës en milieu hospitalier. Les tests de détection rapide sont très spécifiques, mais affichent une sensibilité trop faible pour être utilisés seuls dans le diagnostic des cas sporadiques. Cependant, dans un contexte épidémique, les performances de ces tests en font une méthode de diagnostic rapide et efficace pour la mise en place précoce de mesures prophylactiques⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾.

La sérologie infectieuse n'a pas sa place dans le diagnostic étiologique d'une gastro-entérite virale aiguë.

Outre les méthodes de diagnostic utilisées au laboratoire, devant une épidémie de gastro-entérite dont l'origine bactérienne a été écartée, des critères établis par Kaplan en 1982 peuvent être appliqués pour évaluer la probabilité que le NoV en soit l'agent causal⁽²²⁾. Ces critères sont très spécifiques lorsqu'ils sont tous présents, et sont les suivants : vomissements (souvent en salve) dans >50% des cas, diarrhée aqueuse non sanglante, durée de la maladie et période d'incubation courtes, personnel et patients atteints.

Prévention

Il n'existe pas de thérapeutique spécifique pour traiter les patients infectés par les NoV. Le traitement symptomatique consiste en une réhydratation et une correction des désordres électrolytiques.

En dépit de nombreuses recherches, aucun vaccin efficace contre les NoV n'est actuellement disponible, principalement en raison de la diversité antigénique des NoV et du manque d'immunité protectrice à long terme⁽²³⁾.

L'élément clé face aux infections à NoV est de limiter leur transmission. En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé recommande l'application des précautions générales dans notre pratique quotidienne. Une hygiène des mains adéquate paraît la méthode la plus importante pour prévenir les infections à NoV et contrôler leur propagation.

En cas d'épidémies nosocomiales à NoV, le Conseil Supérieur de la Santé conseille l'implémentation de mesures complémentaires, dont l'isolement du patient et l'application de précautions additionnelles de type « contact », et « gouttelettes » en cas de vomissements. Les mesures d'hygiène des mains recommandées sont le lavage des mains au savon pendant 1 minute suivi d'un rinçage de 20 secondes suivi d'une désinfection à la SHA. Une désinfection des mains (si elles ne sont pas souillées) par une SHA répondant au moins à la norme EN 14776 est une alternative envisageable.

Il convient également d'initier les investigations aussitôt que possible, incluant la collecte d'échantillons mais également d'informations cliniques et épidémiologiques afin de tenter d'identifier le mode prédominant de transmission et la source possible de contamination.

En ce qui concerne la désinfection de l'environnement, l'efficacité de l'eau de javel diluée (1000 à 5000 ppm selon les surfaces) est bien documentée⁽²⁵⁾. D'autres solutions, notamment à base de phénols et de peroxyde d'hydrogène à 0,5% sont également efficaces contre les NoV. La liste complète des agents efficaces contre les NoV est disponible sur le site du Conseil Supérieur de la Santé et sur celui de l'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis (http://www.epa.gov/oppad001/list_g_norovirus.pdf).

Les mouvements des patients, du personnel et des visiteurs doivent être restreints autant que possible. En particulier, le personnel travaillant dans une salle affectée ne devrait pas travailler dans une autre salle, et le personnel infecté devrait être écarté durant au moins 48h suivant la résolution des symptômes.

Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention,

USA) décrit de manière détaillée les mesures de prévention et de contrôle à appliquer face à une épidémie nosocomiale due aux NoV⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾.

Conclusion

Les norovirus sont reconnus comme le principal agent étiologique de gastro-entérites virales aiguës au niveau mondial.

Les épidémies nosocomiales à NoV ont un réel impact en termes de santé publique, et peuvent engendrer des coûts considérables, qui peuvent être limités par un diagnostic précoce et la mise en place précoce des mesures préventives, essentielles pour limiter l'ampleur des épidémies.

L'excrétion prolongée des NoV après un épisode infectieux est une notion importante dont il conviendrait de tenir compte pour l'estimation de la durée d'isolement des patients, en raison de l'impact que cela peut avoir sur la propagation des virus.

On ne saurait trop insister sur ce point : il faut penser aux NoV devant une épidémie de gastro-entérites aiguës, mais également devant un tableau de diarrhée prolongée chez des patients fragilisés par un état d'immunosuppression ou un âge avancé.

Bien que la méthode diagnostique de référence reste la détection génomique du virus par RT-PCR dans les matières fécales, une détection des antigènes viraux peut également être réalisée par méthode rapide immunologique. Dans le contexte d'épidémies de gastro-entérites, les performances de ces tests en font une méthode de diagnostic rapide et efficace pour la mise en place précoce de mesures prophylactiques, qui devrait toutefois être complétée par un génotypage des souches.

Perspectives

Une surveillance épidémiologique étendue aux pays d'Afrique et d'Amérique du Sud, mais également aux pays européens pour lesquels nous disposons de peu de données à l'heure actuelle permettra d'améliorer la compréhension de l'épidémiologie des NoV, et de mettre en place des mesures de prévention efficaces pour limiter la propagation de ces virus. Dans cette optique, des outils de surveillance ont été développés, parmi lesquels le réseau européen NoroNet (<http://www.noronet.nl/noronet>).

L'étude approfondie de la réponse immunitaire suite aux infections à NoV pourrait apporter des éléments de réponse pour optimiser la mise au point d'un vaccin.

Références

- (1) Kapihian AZ et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with

- acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;10(5):1075-81
- (2) Zheng DP et al. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006;346:312-23.
 - (3) Cheesbrough et al. Possible prolonged environmental survival of small round structured viruses. *J Hosp Infect* 1997;35:325-6
 - (4) Doultree JC et al. Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect* 1999;41:51-7
 - (5) Glass RI et al. Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2009; 361:1776-1785
 - (6) Giordana Rimoldi S et al. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents. *Arch Virol* 2011;156:1583-1589
 - (7) Rohayem J. Norovirus seasonality and the potential impact of climate change. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(6):524-7.
 - (8) Verhoef L. et al. Emergence of New Norovirus Variants on Spring Cruise Ships and Prediction of Winter Epidemics. *Emerg Infect Dis* 2008;14(2):238-243
 - (9) Siebenga JJ et al. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007. *J Infect Dis* 2009;200(5):802-12
 - (10) Atmar et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1553-1557.
 - (11) Sukhrie FH et al. Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4303-5.
 - (12) Troeger H et al. Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut* 2009;58:1070-1077
 - (13) Westhoff TH et al. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1051-3.
 - (14) Roddie C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis* 2009 Oct 1;49(7):1061-8.
 - (15) Wingfield T et al. Chronic norovirus infection in an HIV-positive patient with persistent diarrhoea: A novel cause. *J Clin Virology* 2010;49(3):219-22
 - (16) Roddie C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1061-8.
 - (17) Henke-Gendo C et al. New real-time PCR detects prolonged norovirus excretion in highly immunosuppressed patients and children. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):2855-62
 - (18) Marshall J. et al. The dynamics of norovirus outbreak epidemics: recent insights. *J Clin Microbiol* 2009;47:2855-2862
 - (19) Stals A et al. Multiplex real-time RT-PCR for simultaneous detection of GI/GII noroviruses and murine norovirus. *J Virol Methods* 2009;161:247-253
 - (20) Khamrin et al. Evaluation of a new immunochromatographic assay kit for the rapid detection of norovirus in fecal specimens. *J Virol Methods* 2008;147(2):360-363
 - (21) Thongprachum A et al. Evaluation of an immunochromatography method for rapid detection of noroviruses in clinical specimens in Thailand. *J Med Virol* 2010;82:2106-2109
 - (22) Kaplan JE et al. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health* 1982;72:1329-1332
 - (23) Robert L. Atmar et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med* 2011; 365;23
 - (24) Liu P et al. Effectiveness of liquid soap and hand sanitizer against Norwalk virus on contaminated hands. *Appl Environ Microbiol* 2010;76:394-9.
 - (25) Duizer E. et al. Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol* 2007;70:4538-43
 - (26) MacCannell T. et al. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in health-care settings. CDC; 2011.
 - (27) Norovirus in healthcare facilities fact sheet. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006.

Figure 2: Sources: Data from Zheng DP et al. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006;346:312-23; Wang QH et al. Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1874-81; Graphic developed by Everardo Vega, PhD, CDC.

Glass RI et al. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1776-85.

ARTICLE ORIGINAL

Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors: implications for the laboratory of molecular biology

Hans Orlent¹, Patrick Descheemaeker², Marijke Reynders³

Department of Gastroenterology and Hepatology¹, Molecular Biology² and Microbiology³, AZ St. Jan AV Brugge Oostende, Brugge, Belgium

Abbreviations

BOC :	boceprevir	RBV :	ribavirin
DAA :	direct-acting antiviral agent	RGT:	response-guided therapy
eRVR :	extended rapid virological response	RNA :	ribonucleic acid
ETR:	end-of-treatment response	RVR :	rapid virological response
HCV :	hepatitis C virus	SOC :	standard of care
LLOD :	lower limit of detection	SVR :	sustained virological response
LLOQ :	lower limit of quantification	TVR :	telaprevir
pegIFN :	pegylated interferon		

Introduction

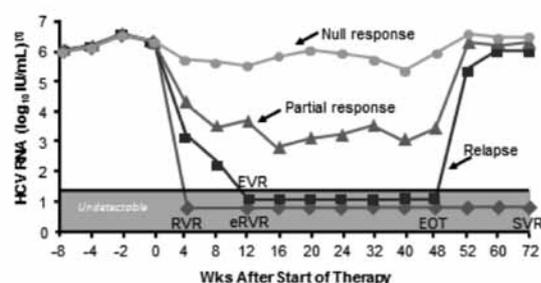
Chronic hepatitis C virus (HCV) affects approximately 170 million people worldwide. HCV-induced cirrhosis remains the most common indication for liver transplantation and is a major contributor to the worldwide increase in the incidence of hepatocellular cancer⁽¹⁾. Among the six major HCV genotypes, genotype 1 is the most common and difficult to treat. Treatment for this disease has consisted of therapies that stimulate the immune system and interfere in a nonspecific manner with viral replication. For the past decade, the standard of care for patients with chronic infection with genotype 1 HCV has been 48-week treatment of pegylated interferon (pegIFN) alfa and ribavirin (RBV). The observed rates of sustained virological response (SVR) with pegIFN and RBV therapy are 40–50% (2-5).

The different virological response types observed under this treatment are represented schematically in fig. 1.

weeks of treatment completion; rapid virological response (RVR) indicates an undetectable HCV RNA level <10-15 IU/mL at 4 weeks of treatment, that is maintained until the treatment has been completed [extended RVR (eRVR)]; early virological response (EVR) indicates a detectable HCV RNA level at week 4 but undetectable at week 12. Relapse indicates an undetectable HCV RNA level at the end of treatment (end-of-treatment response EOT) with a subsequent reappearance of HCV RNA. Partial response is defined as more than a 2 log₁₀ decrease from the baseline but still detectable HCV RNA levels at weeks 12 and 24; null response indicates a less than 2 log₁₀ decrease from baseline in the HCV RNA level at week 12. Nonresponders consist of patients having a null response or a partial response. Breakthrough corresponds to the reappearance of HCV RNA at any time during the treatment after initial virological response (25).

HCV is an enveloped single-strand RNA virus that mainly targets hepatocytes. After entering the hepatocyte, HCV uncoats in a pH-dependent manner. The sense single-stranded RNA genome is used as a direct template for translation. Translation results in a unique open reading frame which encodes for a polyprotein of approximately 3000 amino acids. This polyprotein is divided into mature proteins by host cell proteases and the HCV nonstructural (NS) proteases 2 and NS3 with its cofactor NS4A. Ten different proteins are formed: the core and the two envelope proteins form the structure of the virion whereas the others nonstructural proteins participate in the viral life cycle (6). The activity of the genotype 1 HCV NS3/4A protease is inhibited by boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR). Based on phase III trial results, BOC and TVR are the first licensed direct-acting antiviral agents (DAAs) for the treatment of

Patterns of Virologic Response



Patterns of Response: sustained virological response (SVR) indicates an undetectable HCV RNA level <25 IU/mL at 24

genotype 1 chronic hepatitis C, in both treatment-naïve and -experienced patients (7-11).

With these new protease inhibitor based triple therapies (pegIFN, RBV, BOC or TVR), sustained virological response is increased to 63-83% in non-cirrhotic treatment-naïve and relapser patients. Moreover, treatment duration can be shortened to 6 months in a significant proportion of non-cirrhotic patients, provided that HCV-RNA becomes undetectable within the first 4 weeks of triple therapy and remains undetectable thereafter using an assay with a lower limit of detection (LLOD) of approximately 10-15IU/mL (fig. 2). SVR rates of 40-59% with a full 48 weeks treatment can be obtained in previous partial responders. Previous null responders still remain difficult to cure since less than 1/3 will achieve SVR with this new therapy.

Virological follow-up

First-generation protease inhibitor-based triple therapy induces a rapid, efficacious viral suppression that can lead to higher SVR rates if adequate viral suppression is maintained throughout treatment. The potential for developing resistance is a disadvantage of their use however. Because of the high replication turnover of the hepatitis C virus, and the low fidelity of its RNA-dependent NS5B RNA-polymerase, numerous variants, termed quasispecies, are continuously generated in an infected patient (12). In the absence of complete suppression, DAA may select for pre-existing variants with decreased DAA susceptibility, which may be associated with treatment failure (13). Resistance. In the phase 1b trials, BOC and TVR monotherapy selected for a large number of mutational variants in the catalytic domain of the NS3 protease (14, 15). Mutations at 6 amino acid positions (i.e., V36, T54, V55, R155, A156, and V170) were associated with resistance to these protease inhibitors. The addition of pegIFN α and RBV to a protease inhibitor significantly increased antiviral activity, lowered relapse rates, and reduced viral breakthrough and the emergence of resistance (16-19). Nevertheless, in the vast majority of patients who failed to eradicate HCV infection on protease inhibitor-based triple therapy, the dominant viral population at the time of breakthrough or relapse was resistant to the administered protease inhibitor. Selection of resistant variants to both BOC and TVR with associated viral breakthrough have been obser-

ved more frequently in patients infected with HCV subtype 1a compared with subtype 1b (20, 21). For the main resistance variant R155K, only 1 nucleotide substitution is required for subtype 1a HCV, whereas 2 changes are required to generate the same amino acid substitution for subtype 1b HCV (22). The potential persistence of selected resistant variants in patients with treatment failure could affect future treatment options for the next generation protease inhibitors because of cross-resistance. Minimizing the development of compensatory mutations involves early discontinuation of therapy when antiviral therapy is unlikely to succeed.

The proper use of HCV RNA assays is essential for the management of HCV treatment in the DAA era. HCV RNA monitoring at predefined times allows the physician to apply response-guided therapy (RGT) and futility rules correctly. RGT determines whether a genotype 1 patient is eligible for therapy of a shortened duration. If the viral load decline is suboptimal, futility rules provide instruction on when to discontinue therapy, minimizing the risk of resistance development and avoiding futile exposure to unnecessary adverse events in a patient who will have no opportunity to achieve SVR.

Response guided therapy. With TVR, non cirrhotic treatment-naïve patients and previous relapsers can qualify for RGT if they have an undetectable HCV RNA level at week 4 of triple therapy, i.e., a rapid virological response (RVR) that is maintained at week 12 of therapy (eRVR). With BOC, non cirrhotic treatment-naïve patients can qualify for RGT if they have an undetectable HCV RNA level at week 8, which is week 4 of a triple therapy that is maintained at week 24 of therapy. RGT with BOC differs because of the 4-week lead-in period, prior to the initiation of boceprevir.

Futility rules. For TVR treated patients, therapy should be discontinued promptly at either week 4 or 12 if the viral load is $>1,000$ IU/mL or detectable at treatment week 24 with an assay using an lower limit of detection (LLOD) of approximately 10-15 IU/mL. For BOC, therapy should be discontinued promptly at week 12 if the viral load is >100 IU/mL or detectable at treatment week 24 with an assay using an LLOD of approximately 10-15 IU/mL. It is advisable to verify HCV RNA levels similarly at week 36 with an assay using an LLOD of approximately 10-15 IU/mL in patients requiring a 48-week treatment period.

Assays

The end-of-treatment response (ETR) is defined as an undetectable HCV RNA level at the end of treatment with an assay using an LLOD of approximately 10-15 IU/mL. Sustained virological response (SVR) to pegIFN and ribavirin is defined at present as the absence of detectable HCV RNA serum levels at 6 months after the end of therapy using an assay with

a sensitivity of at least 25 IU/mL. Quantitative assays are required to make on treatment decisions.

During the course of therapy, the same HCV RNA quantification assay should be used consistently. Quantitative HCV RNA assays with an LLOQ of less than or equal to 25 IU/mL and an LLOD of approximately 10-15 IU/mL should be used when managing patients who receive telaprevir- or boceprevir-based triple therapy (table 1).

Table 1: Widely used qualitative and quantitative HCV-RNA assays

Qualitative Assay (Manufacturer)	Method	LLOD, IU/mL		Setting	
<i>Amplicor HCV v2.0</i> (Roche Molecular Systems)	Manual RT-PCR	50		Diagnosis and monitoring	
<i>Cobas Amplicor HCV v2.0</i> (Roche Molecular Systems)	Semiautomated RT-PCR	50		Diagnosis and monitoring	
<i>Ampliscreen</i> (Roche Molecular Systems)	Semiautomated RT-PCR	50		Blood screening	
<i>Versant HCV RNA Qualitative Assay</i> (Siemens Healthcare Diagnostics)	Semiautomated TMA	10		Diagnosis and monitoring	
<i>Procleix HIV-1/HCV Assay</i> (Chiron Corporation)	Manual TMA	50		Blood screening	
Quantitative Assay (Manufacturer)	Method	Dynamic Range, IU/mL (LLOQ-LLOQ)	LLOD, IU/mL	LLOQ = LLOD	FDA Approved
<i>Amplicor HCV Monitor</i> (Roche Molecular Systems)	Manual RT-PCR	600-500,000	N/A	N/A	Yes
<i>Cobas Amplicor HCV Monitor V2.0</i> (Roche Molecular Systems)	Semiautomated RT-PCR	600-500,000	600	Yes	Yes
<i>Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA)</i> (Siemens Health Care Diagnostics)	Semiautomated bDNA signal amplification	615-7,700,000	615	Yes	Yes
<i>LCx HCV RNA-Quantitative Assay</i> (Abbott Diagnostics)	Semiautomated RT-PCR	25-2,630,000	23	No	No
<i>SuperQuant</i> (National Genetics Institute)	Semiautomated RT-PCR	30-1,470,000	30	Yes	No
<i>Cobas TaqMan HCV Test</i> (Roche Molecular Systems)	Semiautomated RT-PCR	43-69,000,000	18	No	Yes
<i>COBAS TaqMan HCV Test v2.0 for use with High Pure System</i> (Roche Molecular Systems)	Semiautomated RT-PCR	25-300,000,000	15	No	Yes
<i>Abbott RealTime HCV Assay</i> (Abbott Diagnostics)	Semiautomated RT-PCR	12-100,000,000	12	Yes	Yes

The distinction between a detectable and an undetectable HCV RNA result is of crucial importance when considering treatment truncation. The lower limit of detection LLOD of an HCV RNA assay is distinct from

the lower limit of quantification (LLOQ). The LLOQ is the lowest HCV RNA concentration within the linear range of the assay; i.e., the LLOQ is the smallest amount of HCV RNA that can be detected and

accurately quantified. The LLOD is the lowest amount of HCV RNA concentration that reproducibly can be detected with 95% probability to determine the presence or absence of the virus. An undetectable HCV RNA level with an assay with a LLOD <10-15 IU/mL on treatment is required to qualify for response-guided therapy. An unjustified shortening of the treatment duration in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are still confirmed detectable at weeks 4 or 12 with telaprevir triple therapy or at week 8 in the case of boceprevir, would compromise the probability of achieving an SVR because a full 48-week course of therapy is required in such patients to increase ETR and minimize relapse rates (23). All therapy should be discontinued promptly in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are confirmed detectable at weeks 24 or 36 because of futility.

Each laboratory should be critical during (extensive) implementation validation of a new commercial kit, because the LLOD prescribed in the kit insert by the producer can be unrealistic low and can possibly be unachievable in daily routine setting.

From the above, it is evident that older qualitative HCV RNA assays with an LLOD of 50 IU/mL cannot be used for the appropriate monitoring of patients treated with telaprevir- or boceprevir-based triple therapy.

The number of analyses required to monitor patients is 5 to 8 depending of short or full 48-week treatment duration. The HCV RNA concentration monitoring times are as follows: at baseline, treatment weeks 4, 12 and 24, week-24 follow-up post treatment and weeks 36 and 48 in patients requiring a 48-week treatment. For boceprevir-treated patients, an additional HCV RNA assay should be performed at week 8, which is optional for telaprevir-treated patients (fig. 2).

The distinction between a detectable and an undetectable HCV RNA result is of crucial importance when considering treatment truncation. The lower limit of

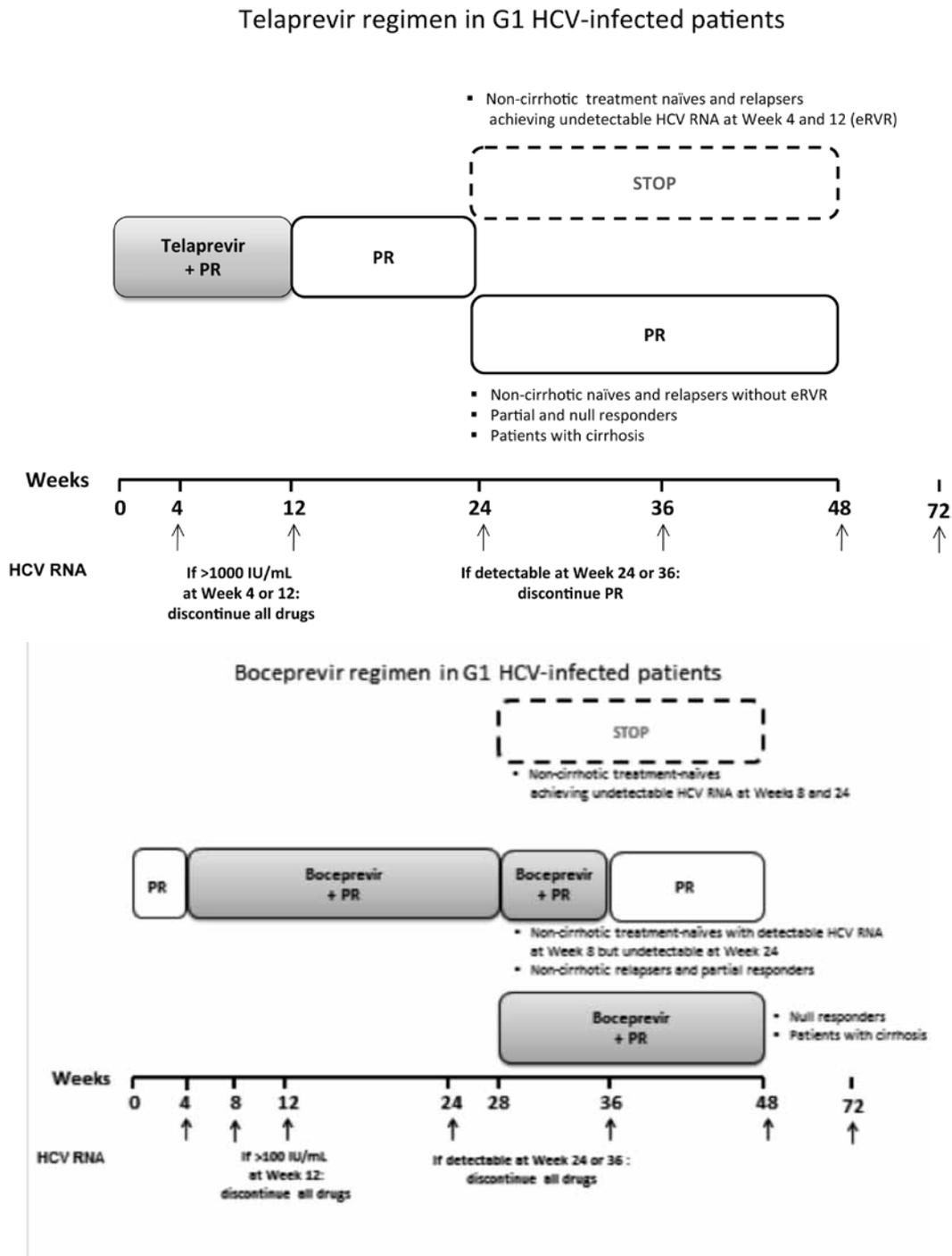
detection LLOD of an HCV RNA assay is distinct from the lower limit of quantification (LLOQ). The LLOQ is the lowest HCV RNA concentration within the linear range of the assay; i.e., the LLOQ is the smallest amount of HCV RNA that can be detected and accurately quantified. The LLOD is the lowest amount of HCV RNA concentration that reproducibly can be detected with 95% probability to determine the presence or absence of the virus. An undetectable HCV RNA level with an assay with a LLOD <10-15 IU/mL on treatment is required to qualify for response-guided therapy. An unjustified shortening of the treatment duration in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are still confirmed detectable at weeks 4 or 12 with telaprevir triple therapy or at week 8 in the case of boceprevir, would compromise the probability of achieving an SVR because a full 48-week course of therapy is required in such patients to increase ETR and minimize relapse rates (23). All therapy should be discontinued promptly in patients who have HCV RNA levels below the limit of quantification but are confirmed detectable at weeks 24 or 36 because of futility.

Each laboratory should be critical during (extensive) implementation validation of a new commercial kit, because the LLOD prescribed in the kit insert by the producer can be unrealistic low and can possibly be unachievable in daily routine setting.

From the above, it is evident that older qualitative HCV RNA assays with an LLOD of 50 IU/mL cannot be used for the appropriate monitoring of patients treated with telaprevir- or boceprevir-based triple therapy.

The number of analyses required to monitor patients is 5 to 8 depending of short or full 48-week treatment duration. The HCV RNA concentration monitoring times are as follows: at baseline, treatment weeks 4, 12 and 24, week-24 follow-up post treatment and weeks 36 and 48 in patients requiring a 48-week treatment. For boceprevir-treated patients, an additional HCV RNA assay should be performed at week 8, which is optional for telaprevir-treated patients (fig.2).

Figure 2. HCV RNA monitoring during treatment and futility rules.



HCV RNA monitoring during treatment and futility rules (26).
 P: pegylated interferon; R: ribavirin; G: genotype

Conclusions

BOC and TVR based triple therapies have the potential to cure more genotype 1 chronic HCV patients if the clinician understands the dosing and adminis-

tration instructions, treatment durations, response-guided therapy and futility rules. Reports of HCV-RNA assays with appropriate LLOD should clearly discriminate undetectable results from detectable specimens below the LLOQ to prevent unjustified

treatment shortening. Adequate turnaround times are required in order to permit the physician to stop futile treatment timely and by doing so, preventing the accumulation of resistant strains.

References

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
- Poenisch M, Bartenschlager R. New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Semin Liver Dis* 2010;30:333-347.
- Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282:103-107.
- Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *J Infect Dis* 2008;198:800-807.
- Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
- Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002.
- Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, Kieffer TL, McNair L, Khunvichai A, McHutchison JG. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008;49:163-169.
- Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:640-648.
- Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007;46:631-639.
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
- Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges A, Dierynck I, et al. Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naive and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. *PLoS One* 2012;7:e34372.
- Ogert RA, McMonagle P, Black S, et al. Genotypic and phenotypic correlates of resistance in HCV genotype 1a and 1b infected patients treated with boceprevir plus peginterferon alpha and ribavirin. *Hepatology* 2011;54:A927.
- Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 2011;55:192-206.
- Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2011;[Epub ahead of print].
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.
- Orlent H, Deltenre P, Francque S, Laleman W, Moreno C, Bourgeois S, Colle I, et al. Update of the Belgian Association for the Study of the Liver Guidelines for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;in press.

NOUVELLES DES PLATES-FORMES

La prévention du MRSA en Unités de Réadaptation : Aspects opérationnels

Groupe de travail de la plateforme régionale Bruxelles – Brabant Wallon

Y Velghe¹, C Elis², A Godard³, R Macharis⁴, B Preud'homme³, M Suys⁵, P Taminiau⁶, J Vanderpas⁷, A Van Pottelsberghe⁸.

1. Coordinateur groupe de travail, Cadre Infirmier Ressource HH, CHU Brugmann et CTR
2. Infirmière hygiéniste - Institut Pachéco
3. Infirmière hygiéniste - Clinique du Bois de la Pierre
4. Infirmière hygiéniste - Hôpitaux IRIS-Sud
5. Infirmière hygiéniste - CHU Saint-Pierre
6. Infirmière hygiéniste - CH Valida
7. Médecin Hygiéniste - Institut Pachéco
8. Médecin Hygiéniste - Clinique du Bois de la Pierre

Introduction

Selon les recommandations officielles, tout patient hospitalisé et porteur de MRSA doit bénéficier de précautions additionnelles afin d'éviter la transmission de ce germe à d'autres patients fragilisés.

Une de ces mesures étant le confinement en chambre individuelle, une hospitalisation pour rééducation dans une unité spécialisée (Sp) perd son sens. En effet, la raison principale de cette hospitalisation consiste presque exclusivement à recouvrer une certaine autonomie facilitant la réinsertion sociale.

La prise de précautions additionnelles stricto sensu engendre donc un retard au niveau :

- de la rééducation ?
- de la revalidation ?
- de la réadaptation ?

du patient, impliquant de ce fait une prolongation de la durée de séjour.

Les hygiénistes du groupe de travail ont estimé devoir se pencher sur ces mesures de précautions additionnelles en fonction des activités spécifiques liées à la réadaptation.

La première réunion du groupe de travail a eu lieu en 2010 afin de répondre aux questions suivantes :

- ❑ Définir ensemble la méthodologie de travail du groupe (qui, où, quand, quoi, comment).
- ❑ Faut-il appliquer des règles de prévention/dépistage MRSA différentes de celles appliquées pour des patients aigus ?
- ❑ Quels services/spécialités sont concernés : Réadaptation ? Revalidation ? Rééducation ?
- ❑ N'existerait-il pas déjà de la littérature sur le sujet ?
- ❑ Qu'en est-il de l'aspect épidémiologique ?

L'objectif étant entre-autres de produire un document utilisable sur le terrain pour les équipes pluridisciplinaires des services Sp, de nombreuses réunions ont été nécessaires pour rassembler les points de vue des membres du groupe de travail autour de pratiques très diversifiées.

Le document définitif ne voit le jour qu'après de nombreuses relectures par les spécialistes du secteur et hygiénistes extérieurs au groupe de travail.

Objectifs de ce groupe de travail

- Développer des recommandations ciblées et réalistes au sujet des précautions additionnelles à prendre en cas de MRSA dans les services Sp. Ces

précautions seront adaptées au patient tout en lui permettant de participer au maximum aux activités communes indispensables à sa réadaptation (repas, kinésithérapie, ergothérapie, bain, piscine, promenade, ...), et en préservant les autres patients et leur environnement à tous.

- Rédiger un document « pratico-pratique » pour les professionnels de santé travaillant dans ces unités de soins
- Diffuser ces recommandations aux équipes multidisciplinaires, soignants, thérapeutes, médecins afin que chacun ait accès à une même procédure, que chacun utilise le même vocabulaire mais aussi que chacun y trouve les spécificités liées à sa propre discipline.
- Sensibiliser le patient MRSA+ en service Sp aux précautions additionnelles, mais aussi aux précautions générales.

Contenu du document

Afin que le document soit pertinent et applicable, le groupe de travail :

- apporte des précisions quant aux définitions des lits « Sp » et de la réadaptation.
- aborde l'aspect épidémiologique de la dynamique infectieuse en réadaptation
- compare les précautions additionnelles à prendre pour un patient MRSA+ hospitalisé dans un service Sp à celles à prendre dans un service aigu
- présente un arbre décisionnel
- souligne la spécificité du patient psychogériatrique
- rédige un guide des bonnes pratiques d'hygiène en Sp notamment les précautions à prendre par l'équipe pluridisciplinaire en fonction du matériel utilisé
- propose un canevas de brochure d'information pour le patient et la famille
- donne des recommandations aux thérapeutes lors de la prise en charge d'un patient MRSA
- émet des remarques pour les patients porteurs de stomies et bénéficiant d'hydrothérapie (piscine)
- met à disposition une check-list pour réaliser l'observation des bonnes pratiques

Conclusion

Ce travail devrait permettre aux patients « MRSA positifs » hospitalisés dans les services Sp, de participer de manière optimale aux activités communes de réadaptation prévues dans leur programme. Cette participation sera possible uniquement si les précautions additionnelles, ciblées, sont appliquées rigoureusement et si l'état du patient le permet. Pour faciliter la pratique, des supports sont proposés aux personnels de l'équipe pluridisciplinaire pour clarifier l'application de ces mesures.

La participation du patient à la réduction du risque de contamination revêt une importance pour le bon déroulement de sa réadaptation.

Nous espérons que ce travail suscitera une réflexion entre l'équipe opérationnelle en hygiène hospitalière et l'équipe pluridisciplinaire des services Sp, ceci au profit du patient.

Bibliographies, dépliants et audit : consultez le site dont référence ci-dessous

Ce document sera disponible via le lien suivant : <http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Healthcarefacilities/HospitalInfectionControl/FEDE-RALPLATFORM/Regionalplatforms/WalloonBrabant.Brussels/index.htm>

SITES WEB

Les adresses à ne pas oublier

- BAPCOC : <http://health.fgov/antibiotics>
- Congrès : <http://nosobase.chu-lyon.fr/congres/congres.htm>
- Congressen : <http://www.wip.nl/congress.htm>
- CDC/HICPAC : <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/index.html>
- Belgian Infection Control Society - BICS : <http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be>
- Journal of Hospital Infection (JHI) : <http://www.harcourt-international.com/journals/jhin>
- Nosobase : <http://nosobase.chu-lyon.fr>
- Noso-info : <http://www.noso-info.be>
- World health organization (OMS) : <http://www.who.int/gpsc/en/>
- Swiss Noso : <http://www.chuv.ch/swiss-noso/f122cl.htm>
- Infect Control and hospital Epidemiology (ICHE) : <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/home.html>
- "Tuesday seminars", Section épidémiologie : <http://www.wiv-isp.be/epidemio/epifr/agenda.htm>
- Avis et recommandations du Conseil Supérieur de la Santé : http://www.health.fgov.be/CSS_HGR
- Ensemble des brochures CSS : http://health.fgov.be/CSS_HGR/brochures ; à la page d'accueil le lien se situe dans la colonne de droite
- Plate-forme Fédérale d'Hygiène Hospitalière (HIC = Hospital Infection Control) accès aux différents sites des plates-formes régionales : <http://www.hicplatform.be>
- Clean care is safer care : <http://www.who.int/gpsc/en/index.html>
- The Infection Prevention Working Party (WIP) (Nederland) <http://www.wip.nl/UK/contentbrowser/onderwerpsort.asp>
- Association Belge des Infirmier(e)s en Hygiène Hospitalière : <http://www.abhh.be>

Nosomail : Discussion privée (les inscriptions sont sélectionnées mais non modérées). Pour s'inscrire ou annuler l'inscription, voyez un message comprenant votre adresse électronique, vos nom et prénom, votre diplôme avec la date d'obtention, vos fonctions actuelles à l'adresse anne.simon@uclouvain.be. Après inscription, vous pouvez envoyer vos messages à Nosomail@wiv-isp.be

NOUVELLE RUBRIQUE : IDEES OU EXPERIENCES A PARTAGER
Vos expériences nous intéressent, celles des uns profitent aux autres.
Noso-info peut faire le lien.

Racontez-nous vos épidémies : nombre de cas, quel processus a été mis en place, résultats obtenus, coût

NOUS AVONS LU POUR VOUS

OK Helder, AM. Weggelaar, DCJ. Waarsenburg, CWN. Looman, JB. van Goudoever, J Brug, RF. Korneliss

Computer screen saver hand hygiene information curbs a negative trend in hand hygiene behavior

American Journal of Infection Control, 40 : 951-954, December 2012

Environnement : la mesure de prévention de l'infection la plus importante est une hygiène des mains appropriée parmi le personnel des soins de santé ; cependant, la compliance est généralement basse. Des messages positifs (par exemple des messages qui mettent en valeur les bénéfices de l'hygiène des mains plutôt que les risques de la non compliance) peuvent être plus efficaces mais n'ont pas été testés.

L'étude a été réalisée dans une unité de 27 lits de réanimation néo-natale. Nous avons réalisé une analyse de séries de temps interrompues d'opportunités à l'hygiène des mains objectivement mesurées. Nous avons utilisé des outils électroniques dans les dispensateurs d'alcool pour les mains qui ont documenté en continu la fréquence des événements de désinfection des mains + diffusion de message sur écran de veille d'ordinateur. En

plus, nous avons observé la compliance de façon directe avant et après la période d'intervention.

Les résultats montrent qu'un trend négatif dans les surveillances d'hygiène des mains par jour-patient avant l'intervention (diminution de 2,3 par semaine [erreur standard, 0,5]) s'est changé en un trend significativement positif (augmentation de 1,5 [0,5] par semaine) après l'intervention ($P < 0,001$). Les observations directes ont corroboré ces résultats montrant une augmentation significative de la compliance à l'hygiène des mains de 193 à 303 (63,6 %) surveillances observées de l'hygiène des mains en pré-test à 201 à 281 (71,5 %) en post-test.

Nous concluons que les messages basés sur le gain concernant l'hygiène des mains présentés sur les économiseurs d'écrans peuvent augmenter la compliance à l'hygiène des mains.

M Ohl, M Schweizer, M Graham, K Heilmann, L Boyken, D Diekema

Hospital privacy curtains are frequently and rapidly contaminated with potentially pathogenic bacteria

American Journal of Infection Control, 40 : 904-906, December 2012

Environnement : les tentures utilisées pour respecter l'intimité en hôpital peuvent être un site important de contamination bactérienne. Nous avons réalisé une étude longitudinale pour déterminer la prévalence et le timing de la contamination bactérienne sur les tentures utilisées.

Sur une période de 3 semaines, nous avons prélevé des cultures (N=180) 2 fois par semaine sur la tranche de 43 tentures dans 2 unités de soins intensifs et une unité de médecine. Les tentures ont été marquées pour déterminer quand elles sont changées. La contamination par *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA), *Enterococcus* spp, *Enterococcus* résistant à la vancomycine (VRE) ou des colonies de bactéries Gram négatif ont été déterminées par des méthodes microbiologiques standard. Pour distinguer la persistance de pathogènes sur les tentures de la recontamination, tous

les VRE et MRSA ont été typés en utilisant l'électrophorèse sur gel pulsé.

Les résultats ont montré que 12 des 13 tentures (92 %) placées pendant l'étude ont montré une contamination endéans la semaine. 41 des 43 tentures (95 %) ont montré une contamination à au moins une occasion, incluant 21 % avec MRSA et 42 % avec VRE. 8 tentures ont montré des VRE à plusieurs périodes de temps : 3 avec persistance d'un même isolat et 5 avec différents types, suggérant une recontamination.

Les tentures utilisées pour l'intimité sont rapidement contaminées avec des bactéries potentiellement pathogènes. De nouvelles études doivent poursuivre l'étude du rôle des tentures utilisées pour l'intimité dans la transmission des pathogènes et prévoir des interventions pour réduire la contamination des tentures.

K Nichol, A McGeer, P Bigelow, L O'Brien-Pallas, J Scott, DL Holness

Behind the mask: Determinants of nurse's adherence to facial protective equipment

American Journal of Infection Control, 41 : 8-13, Januari 2013

En tant que profession prépondérante dans le secteur des soins et en tant que travailleuse avec le plus d'interaction avec le patient, l'infirmière court un grand risque de contracter une maladie professionnelle infectieuse respiratoire. L'utilisation de matériel de protection faciale (FPE) est une stratégie importante de prévenir la transmission sur le lieu de travail et les études ont montré que la compliance à son usage était la plus problématique en comparaison avec les autres équipements de protection.

Nous avons réalisé une étude en deux phases pour examiner l'adhésion des infirmières aux recommandations du port de FPE. La phase 1 était une étude croisée transversale des infirmières volontaires dans 6 hôpitaux aigus de Toronto, habituées à l'usage de ces FPE. La phase 2 a consisté en une étude observationnelle directe d'infirmières des Soins Intensifs.

Sur 1074 infirmières qui ont participé à l'ensemble des études (taux de réponse de 82 %, qui correspondait à 51% du personnel), 44 % ont rapporté une adhésion

à l'utilisation recommandée de FPE. L'analyse multivariée révèle 6 éléments prédicteurs de l'adhésion : le type d'unité (meilleurs résultats obtenus à l'USI, résultats les plus faibles aux services des urgences), la fréquence d'utilisation du matériel de protection, l'accessibilité du matériel, l'entraînement, le support organisationnel et la communication. Après la surveillance, 100 observations dans 14 unités de soins intensifs ont été réalisées et ont montré un taux de compétence de 44 % avec une utilisation correcte de masques N 95 et la connaissance comme un prédicteur significatif de compétence.

Bien que l'augmentation des connaissances puisse augmenter la compétence, les stratégies pour augmenter l'adhésion à l'utilisation correcte de FPE dans une unité de soins complexe et très active devrait se focaliser sur l'accessibilité et la disponibilité du matériel, l'entraînement et le test personnel, le support organisationnel pour le travailleur de la santé et la sécurité et de bonnes pratiques communicationnelles.

G Moore, CW Dunnill, APR Wilson

The effect of glove material upon the transfer of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to and from a gloved hand

American Journal of Infection Control, 41 : 19-23, Januari 2013

Bien que le gant disposable puisse protéger la main du soignant de l'acquisition de bactéries pendant l'administration des soins au patient, la surface même du gant devient hautement contaminée conduisant à une contamination croisée probablement via des mains gantées contaminées. L'objectif de l'étude est de déterminer si le type de gants porté par le soignant peut influencer la dissémination de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA). Des études de laboratoire ont été menées pour évaluer la facilité avec laquelle le MRSA est transféré entre différents types de gants (Latex, nitrile et vinyl) et de surfaces comme on les rencontre dans les unités de soins. Les résultats montrent qu'en absence de simulation de fluides corporels, la moyenne de transfert de bactéries vers et de différents gants est de 0,1 à 16 % et de 0,01 à 19,5 % respectivement. Le matériau du gant et le caractère hydrophobe du gant ont été identifiés comme les 2

facteurs les plus importants influençant le transfert des bactéries. Les gants nitrile Ginny Moore PhD a, Charles W. Dunnill PhD b, A. Peter R. Wilson MD, FRCP, FRCPath (nitrile+accélérateur) ont été associés aux pourcentages de transfert les plus bas. Les plus grands nombres de bactéries transférées l'ont été vers et de matériaux les plus hydrophiles et hydrophobes, respectivement. L'adsorption simulée de fluides corporels a altéré les propriétés physico-chimiques des gants. Le transfert de bactéries augmente significativement et est semblable aux chiffres vers et de tous les types de gants. Ginny Moore PhD a, Charles W. Dunnill PhD b, A. Peter R. Wilson MD, FRCP, FRCPath a Le type de gants disposables peut affecter le taux de contamination croisée chez le patient, le soignant et l'environnement. Cependant, le choix du type de gants doit rester moins important que l'utilisation correcte des gants et qu'une hygiène des mains correcte.

G Kampf, M Reichel, A Hollingsworth, M Bashir*Efficacy of surgical hand scrub products based on chlorhexidine is largely overestimated without neutralizing agents in the sampling fluid**American Journal of Infection Control, 41 : 1-5, Januari 2013*

Les antiseptiques chirurgicaux pour les mains contiennent souvent du gluconate de Chlorhexidine (CHG). Il subsiste des doutes sur le fait que l'effet total mesuré de ces produits soit atteint après un prélèvement parce qu'il y a un manque de produit neutralisant (NAs, 1% polysorbate 80, 0,3 % lecithine et 1% tamol) dans le liquide d'échantillon.

Nous avons mesuré l'efficacité du Avagard CHG (61% ethanol, 1% CHG) et Hibiclens (4% CHG) pour 11 applications pendant 5 jours en respectant les indications des producteurs. Nous avons ajouté des Nas au liquide prélevé et au liquide de dilution (groupe1) ou seulement au liquide de dilution (groupe 2). Dans un troisième groupe, les Nas ont été ajoutés au liquide de dilution seul et une crème a été appliquée après le dernier scrub aux jours 1 à 4. La neutralisation a été validée en accord avec la norme 1054 de «l'American Society for Testing and Materials

International Standard » en utilisant le *Staphylococcus epidermidis*.

Les résultats montrent que sans addition de Nas au liquide de prélèvement, les 2 produits sont très efficaces avec une moyenne de réduction en log₁₀ de la flore bactérienne de 3,32 +/- 0,53 pour l'Avagard et 3,68 +/- 0,52 pour Hibiclens au jour 5. Quand le Nas est ajouté au liquide prélevé, cependant, l'efficacité immédiate est moindre : de 2,75 +/- 0,55 et 3,14 +/- 0,50 respectivement. Un manque de Nas dans le liquide de prélèvement a conduit à une surestimation de l'efficacité par un facteur entre 0,3 et 1,1 log₁₀.

Les études d'efficacité conduites sans Nas dans le liquide de prélèvement pour des produits contenant du CHG doivent être évaluées avec beaucoup de prudence. Il est surprenant que ces études sans Nas soient validées par la FDA, ce qui n'est pas le cas en Europe (norme EN 1279).

WA Rutala, MF Gergen, DJ Weber,*Efficacy of different cleaning and disinfection methods against Clostridium difficile spores: Importance of physical removal versus sporicidal inactivation**Infection Control and Hospital Epidemiology, 33 (12) : 1255-1258, 2012.*

Nous avons testé l'efficacité de méthodes de désinfection et de nettoyage par frottement envers les spores de *Clostridium difficile*. Le nettoyage avec des produits non sporicides (enlèvement mécanique) montre une efficacité de réduction de plus de 2,8 log₁₀ de spores de *C. difficile*.

Le nettoyage avec des produits sporicides élimine plus de 3,9 log₁₀ de spores de *C. difficile* (actions mécanique et/ou inactivation). Pulvériser avec un produit sporicide élimine plus de 3,44 log₁₀ de spores de *C. difficile* mais n'enlève pas les débris.

DJ Morgan, L Pineles, M Shardell, MM Graham, S Mohammadi, GN Forrest, HS Reisinger, ML Schweizer, EN Perencevich*The effect of contact precautions on healthcare worker activity in acute care hospitals**Infection Control and Hospital Epidemiology, 34 (1) : 69-73, Januari 2013*

Les précautions de contact sont une pierre angulaire de la prévention des infections mais ont déjà été associées à peu de contacts de soignants (HCW) et à des effets indésirables. Nous avons étudié comment les précautions de contact ont modifié le comportement des soignants dans 4 unités de soins aigus. Nous avons réalisé une étude prospective dans 4 unités de soins aux USA qui réalisent une surveillance pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA). Des observateurs formés ont réalisé

un monitoring discret des activités des soignants durant les soins courants en utilisant un outil de collection d'information standardisé pendant des périodes d'observation d'une heure. Un total de 7743 HCW a été observé sur une période de 1989 heures. Les patients sous précautions de contact ont 36,4 % plus de visite de soignant par heure que les patients non soumis aux précautions de contact (2,78 vs 4,37 visite/heure ; P<0,001) ainsi que 17,7 % moins de contact direct soignant/patient (13,98

vs 16,98 minutes/heure ; $P=0,02$). Les patients sous précautions de contact ont tendance à recevoir moins de visiteurs (23,6 % moins ; $P=0,08$). Les soignants ont plus tendance à réaliser l'hygiène des mains quand ils sortent de chez un patient sous précautions de contact (63,2 % vs 47,4 % dans les chambres sans précautions de contact ; $P<0,001$).

Nous concluons que les précautions de contact sont asso-

ciées à des activités susceptibles de réduire la transmission de pathogènes résistants, telles que moins de visites et meilleure hygiène des mains à la sortie de la chambre, le temps d'exposition des patients, soumis aux précautions de contact, à un contact moindre avec les soignants, des contacts moindres avec les visiteurs et potentiellement d'autres trouvailles non intentionnelles.

AGENDA SCIENTIFIQUE

Faites nous part des différentes manifestations que vous organisez !! (Formation, symposium)

9 -11 AVRIL 2013

35^{èmes} JOURNÉES NATIONALES D'ÉTUDES SUR LA STÉRILISATION DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

Lieu : Marseille , France

Renseignements : CEFH, Joëlle Vanbesien. Tél. : 05 65 23 06 01 – fax : 05 65 23 06 09.

Email : vanbesiencefh@wanadoo.fr, site web : <http://www.cefh-ceps.com>

17 AVRIL 2013

PREVENAR 13 POUR TOUS ?

Dr Yves Van Laethem, Service des Maladies Infectieuses, CHU St Pierre

Lieu : Hôpital Erasme, (Niveau – 1) -Auditoire Jaumotte, Rte de Lennik, 808 - 1070 BRUXELLES (12h15 – 13h15)

Renseignements : Elise.Brisart. Tél : +32/2.55.56.746 – Email : Elise.Brisart@erasme.ulb.ac.be

24 AVRIL 2013

JOURNÉE D'ACTUALITÉ EN HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

« Prévention des infections à l'ère de la qualité »

Lieu : UCL Bruxelles de 10h00 à 16h00

Renseignements : A Simon. Email : anne.simonuclouvain.be

25 – 26 AVRIL 2013

SBIMC – BVIM SYMPOSIUM ORTHOPAEDICA BELGICA

“Bone and joint infections, biofilm and bugs”

Lieu : Spa, Belgique

Renseignements : 2nd call : Please register now. Deadline for special prices March 20,2013.

Elise Brisart. Email : Elise.Brisart@erasme.ulb.ac.be - Site web : <http://www.orthopaedica-belgica.be>

1 – 4 MAI 2013

SHEA

Advancing Healthcare Epidemiology and the Role of the Environment

Lieu : Atlanta, GA USA

Renseignements : www.shea-online.org

16 MAI 2013

NAVORMING MDRO

Renseignements : Ingrid Wybo. Tél : 02 4775015 – Fax : 02 4775015 - Email : ingrid.wybo@uzbrussel.be

18 - 21 MAI 2013

MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

Lieu : Denver, Colorado, USA

Renseignements : generalmeeting@asmusa.org

30 MAI 2013

PRÉVENTION DES INFECTIONS ACQUISES AUX SOINS INTENSIFS

Lieu : Musée de la Médecine, Faculté de Médecine, Erasme, Bruxelles

Renseignements : Elise.Brisart. Tél : +32/2.55.56.746 – Email : Elise.Brisart@erasme.ulb.ac.be

12 - 14 JUIN 2013

14^{èmes} JOURNÉES NATIONALES D'INFECTIOLOGIE (JNI 2013).

Lieu : Clermont-Ferrand, France

Renseignements : Email : contact-jni@vivactisplus.com

Site web : http://www.infectiologie.com/site/_jni_14_accueil.php

19 - 21 JUIN 2013

ESCMID

9th International Symposium on the Biology of Acinetobacter

The genus *Acinetobacter* comprises nosocomial pathogens such as *A. baumannii* and *A. nosocomialis* and environmental bacteria such as *A. calcoaceticus*...

Lieu : Cologne, Allemagne

25 - 28 JUIN 2013

INTERNATIONAL CONFERENCE ON PREVENTION AND INFECTION CONTROL (ICPIC)

Lieu : Genève (Suisse).

29 - 31 JUIN 2013

24^{ème} CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE (SFHH).

Lieu : Paris, France

Renseignements : site web : <http://www.sf2h.net/congres-sf2h.html>

30 JUIN AU 3 JUILLET 2013

5th SYMPOSIUM ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN ANIMALS AND THE ENVIRONMENT

Lieu : Aula Gent, Belgique

Renseignements : <http://www.arae2013.be/>

24 SEPTEMBRE 2013

12^{èmes} JOURNÉES HYGIÈNE, RISQUES ET QUALITÉ CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE.

Lieu : Lyon, France

Renseignements : Health & co. Tél : 04 78 88 04 87 - fax : 04 78 88 12 18

Courriel : info@healthandco.fr

PETITE ANNONCE DE LA BELGIAN INFECTION CONTROL SOCIETY(BICS) – 2ÈME APPEL

Cher(e) Membre,

En 2013, les membres du BICS seront invités à renouveler le bureau des administrateurs.

Sont éligibles comme administrateurs, tous les membres effectifs en ordre de cotisation 2013. Les élections auront lieu lors de notre prochain symposium du printemps.

Si vous souhaitez proposer votre candidature à ces élections, nous vous prions d'envoyer au Secrétaire avant le 15 avril 2013, une lettre de candidature mentionnant brièvement les éléments de votre curriculum qui nous permettra de vous présenter aux électeurs.

Nous vous prions d'agréer, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Hilde Janssens, présidente et Olivier Denis, secrétaire

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Noso-info est la revue officielle de l'Association Belge pour l'Hygiène Hospitalière (ABHH) et du BICS (Belgian Infection Control Society). Cette revue est publiée grâce au soutien du SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement.

2. Noso-info publie des articles, revues, commentaires, informations, ayant trait à l'**Hygiène Hospitalière**. Elle paraît trimestriellement en français et en néerlandais. Elle a pour but l'information des infirmiers, médecins, pharmaciens et autres praticiens hospitaliers dans le domaine. Les publications peuvent être des contributions originales ou avoir déjà été publiées ailleurs. Dans ce dernier cas, l'auteur principal est tenu de demander l'autorisation de publication à la rédaction de Noso-info, ainsi qu'au journal de publication initial.

3. **Langue.** Les publications seront soumises en français ou en néerlandais, exceptionnellement en anglais. La revue peut se charger de la traduction français <-> néerlandais. S'il désire relire et vérifier la version traduite du manuscrit, l'auteur principal est tenu de le signaler par écrit à la rédaction.

4. **Acceptation.** Les articles sont soumis à l'appréciation du comité de rédaction de la revue. Le comité de rédaction est souverain dans l'acceptation ou le refus d'un article. Il propose éventuellement des modifications qui devraient être apportées à l'article soumis. Dans le cas où ces modifications sont mineures (orthographe...), la rédaction peut y remédier directement (arrangement par appel téléphonique à l'auteur principal).

5. **Format d'envoi.** Les textes et tableaux seront soumis par courrier électronique (document Word) soit à l'adresse E-mail du secrétariat de la rédaction : anne.simon@uclouvain.be

6. **La longueur** des textes soumis n'est pas restreinte, mais il est préférable de ne pas dépasser 10 pages dactylographiées, double interligne (police de caractère supérieure à 10cpi). La structure clas-

sique : « introduction, matériel et méthode, résultats, discussion, conclusion, bibliographie » sera utilisée de préférence pour les études. Pour les articles de revue, des titres de chapitre scinderont clairement le texte.

7. **Les tableaux** seront insérés de préférence dans le texte soumis. Ils sont mentionnés numériquement (chiffres romains). **Les figures** peuvent aussi être insérées dans le texte soumis par E-mail.

8. **Les références** seront annotées dans le texte par un chiffre entre crochets [], et seront numérotées selon l'ordre alphabétique du premier auteur. Elles seront détaillées dans la bibliographie selon la description ci-après :

- Pour des périodiques : Nom et initiales de tous les auteurs (si plus de 6 auteurs, mentionner les trois premiers, suivis de *et al*). Titre de l'article. *Revue (abréviations de l'Index Medicus)*. Année; volume: première page - dernière page. Exemple: Kernodle DS, Kaiser AB. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Cur Opin Infect Dis* 1995; 8:275-279.

- Pour des livres : (suivant l'exemple) Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky (eds). Manual on control of infection in surgical patients, 2nd ed. Philadelphia: JB Lipincott, 1984.

- Pour des chapitres de livre : (suivant l'exemple) Trilla A, Mensa J. Perioperative antibiotic prophylaxis. In: Wenzel RP, ed. Prevention and control of nosocomial infections, 2nd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1993: 665-682.

9. **Le genre et l'espèce** des microorganismes seront écrits en italique. Les noms de marque (substances, médicaments et matériels) seront évités dans le texte. On utilisera la dénomination générique des médicaments. La marque des substances, médicaments et matériel peut être détaillée en annotation en fin de texte.

10. **Le contenu** des publications n'engage que la responsabilité de leurs auteurs.

Comité de Rédaction

COMITÉ DE RÉDACTION

B. Catry, K. Claeys, T. De Beer, A. Deschuymere,
S. Milas, C. Potvliege, A. Simon, A. Spettante,
E. Van Gastel, F. Van Laer, Y. Velghe, I. Wybo.

Membres d'honneur : M. Zumofen, J.J. Haxhe

COORDINATION RÉDACTIONNELLE

A. Simon

SECRETARIAT DE RÉDACTION

Simon A.

UCL – Hygiène Hospitalière

Av. Mounier,

Tour Franklin, - 2 Sud

1200 Bruxelles

Tél : 02/764.67.33

Email : anne.simon@uclouvain.be ou

liliane.degreef@gmail.com

Noso-*info* publie des articles, correspondances et revues ayant trait à l'hygiène hospitalière. Ceux-ci sont sélectionnés par le comité de rédaction et publiés en français et en néerlandais (traduction assurée par la revue). Le contenu des publications n'engage que la responsabilité de leurs auteurs.

Pour tout renseignement concernant l'Institut de Santé Publique (ISP)

Section épidémiologie

14 av. J. Wytsmans

1050 Bruxelles

<http://www.wiv-isp.be/epidemiologie/epifr>

Pour tout renseignement concernant le NVKVV Vlaamse Werkgroep Ziekenhuishygiëne

Mevr. K. Claeys, présidente

Mme G. De Mey, collaboratrice

Tél : 02/737.97.85

Fax : 02/734.84.60

Email : navorming@nvkvv.be

Abonnements et cotisations 2013

Pour tout renseignement concernant l'abonnement et le paiement de NOSO-*info*, veuillez vous adresser au trésorier de NOSO-*info* :

Simon A.

UCL – Hygiène Hospitalière

Av. Mounier,

Tour Franklin, - 2 Sud

1200 Bruxelles

Tél : 02/764.67.33

Email : anne.simon@uclouvain.be ou

liliane.degreef@gmail.com

Inscription comme membre du BICS (sans journal) :

Infirmier(e)s 25 €

Médecins 50 €

Médecins en formation 25 €

via <http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be>

Pour tout renseignement concernant l'inscription au BICS, veuillez vous adresser au secrétaire BICS :

Dr. O. Denis

Hôpital Erasme, Route de Lennik, 808,

1070 Bruxelles.

Tél.: 02/555.6643-4541 - Fax : 02/555.85.44

Email : o.denis@ulb.ac.be

Pour tout renseignement concernant l'ABIHH

Groupe infirmier francophone

Mr. Ch. Barbier

Tél : 04/366.28.79

Fax : 04/366.24.40

Email : info@abh.be

<http://www.ABIHH.be>