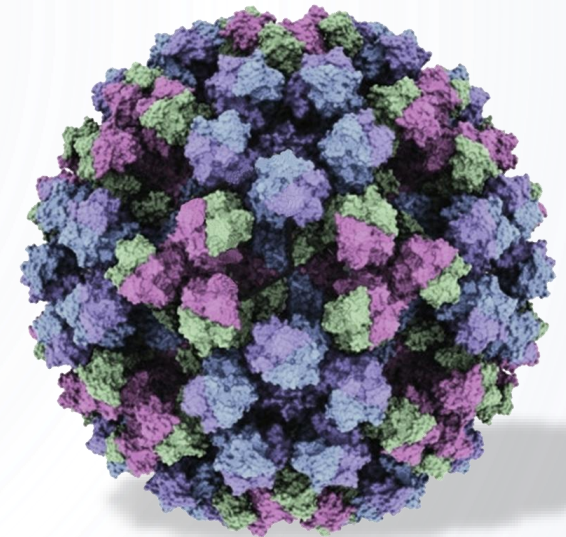


Infections chroniques à norovirus *un défi thérapeutique*



Pr. Alexis de ROUGEMONT, MD PhD
*Centre National de Référence des virus des gastro-entérites
Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, France
Université Bourgogne Europe, Dijon, France
www.cnr-ve.org*

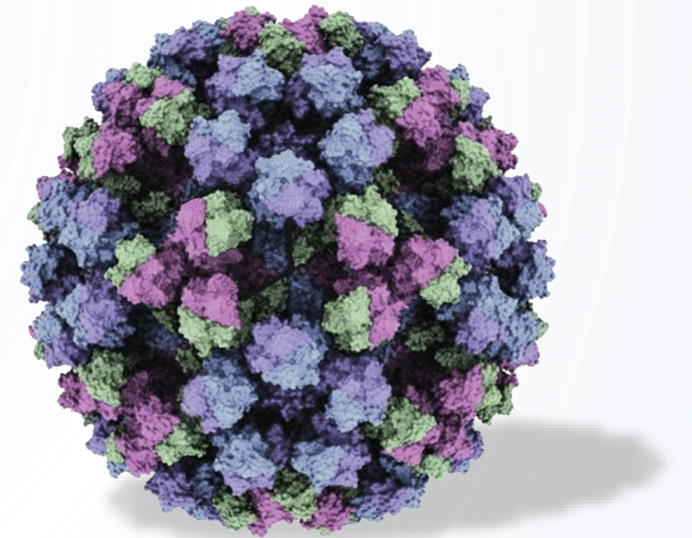
Académie Nationale de Médecine

Séance du mardi 2 juin 2026

***L'orateur déclare n'avoir
aucun conflit d'intérêt***



Pr. Alexis de ROUGEMONT, MD PhD
*Centre National de Référence des virus des gastro-entérites
Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, France
Université Bourgogne Europe, Dijon, France
www.cnr-ve.org*



Introduction – Infections à norovirus

NOROVIRUS = 1^{ère} cause de diarrhée épidémique tout âge confondu

- 2^{ème} cause de diarrhée sporadique non bactérienne chez enfants <5 ans
- 2^{ème} cause de diarrhée du voyageur après ECET (« tourista »)

Lopman, *PLoS Med* 2016

LE FARDEAU DE LA MALADIE

- nombre de GEA à NoV $\approx$ 699 millions /an
- **nombre de décès important** $\approx$ **219.000 /an**
- **coût sociétal considérable** $\approx$ \$60,3 milliards /an

→ **vaccins = priorité de l'OMS à l'horizon 2030**

Bartsch, *Plos One* 2016

DES PATIENTS VULNÉRABLES = mise en jeu du pronostic vital

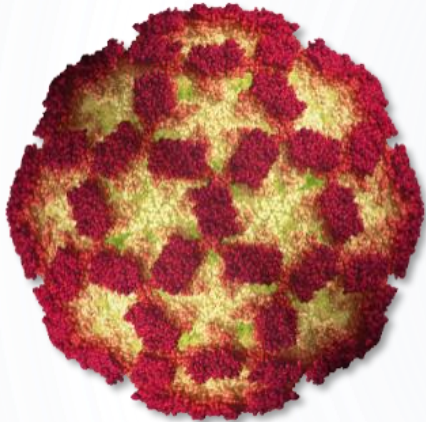
- infections aiguës : <5 ans et >65 ans (= surmortalité)
- **infections persistantes/chroniques : tous sujets immunodéprimés**

Bok, *N Engl J Med* 2012

Norovirus – Caractéristiques virologiques

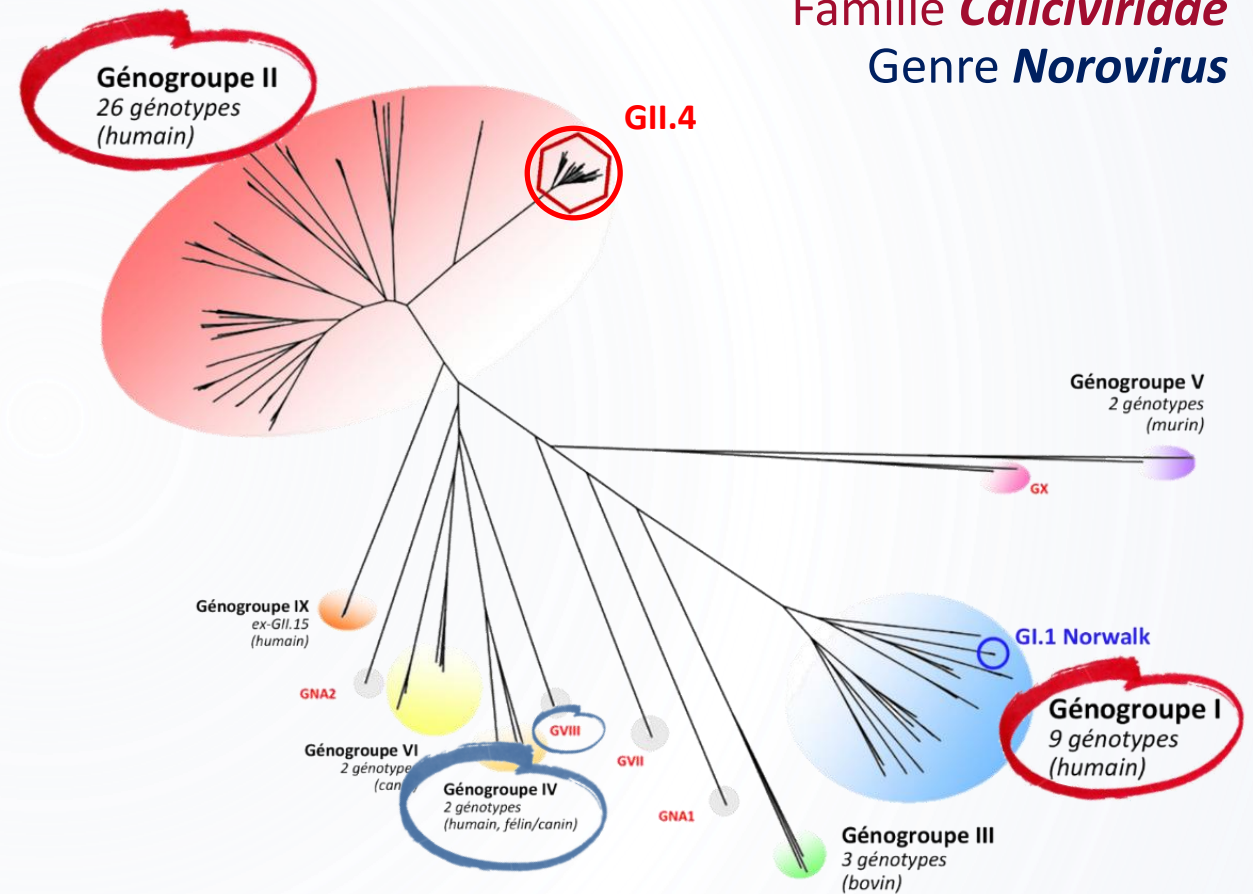
NOROVIRUS HUMAINS = GI/GII

- petits virus **ARN non enveloppés**
- antigènes = **protéine de capside VP1**



CULTURE = difficile, aléatoire et coûteuse

- organoïdes/entéroïdes (HIE)
- larves de poissons zèbre (ZF)



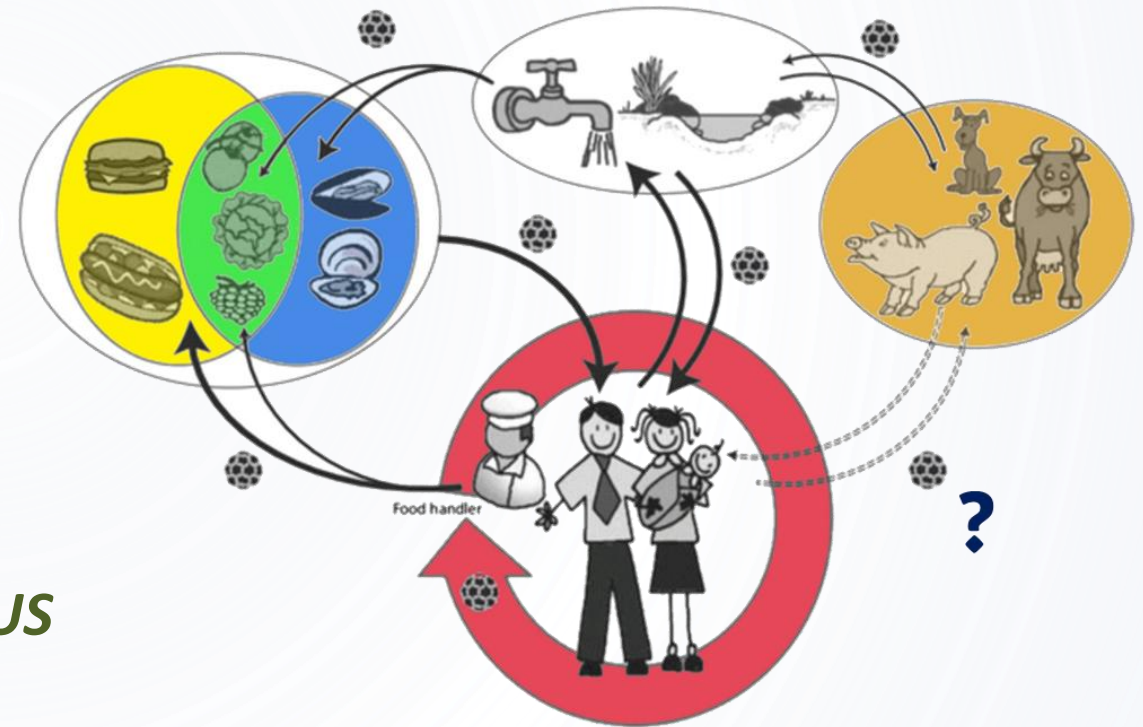
Norovirus – Caractéristiques épidémiologiques

TRANSMISSION FÉCALE-ORALE = 10-100 particules

- directe interhumaine
= **manuportée +++**, surfaces contaminées, aéroportées (vomissures)
- indirecte environnementale
= **alimentation ++**, **eaux souillées +**

ÉPIDÉMIES À NOROVIRUS

- sporadiques de personne-à-personne +++
= pic hivernal : GII.4 +++
- cas groupées alimentaires ou hydriques +
= toute l'année : tous génotypes
- **26% des cas de TIAC → CODEX ALIMENTARIUS**



Pathogenèse – Tropisme cellulaire et physiopathologie

SITES D'INFECTION

- iléon-jéjunum = entérocytes (?)
- **cellules Tuft** = rôle dans la chronicité

ATTACHEMENT

- récepteur : inconnu
- **ligands HBGA** ← 20% population résistantes

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL ++

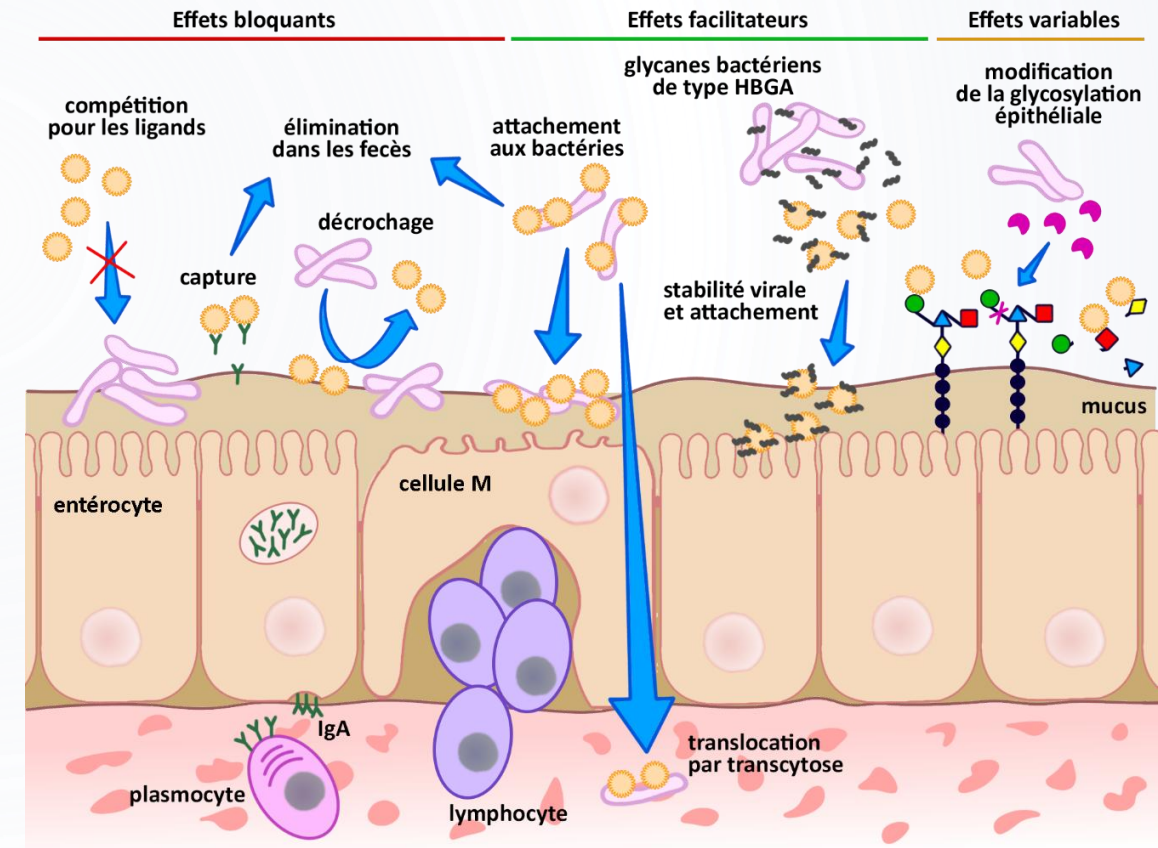
➔ effets bloquants ou facilitateurs

LÉSIONS VILLOSITAIRES ATROPHIANTES

- hypertrophie des cryptes intestinales
- infiltration cellules mononuclées

DIARRHÉE À DOUBLE MÉCANISME

= troubles sécrétoires
+ dysfonctionnement barrière épithéliale



GASTRO-ENTÉRITES AIGÜES BÉNIGNES

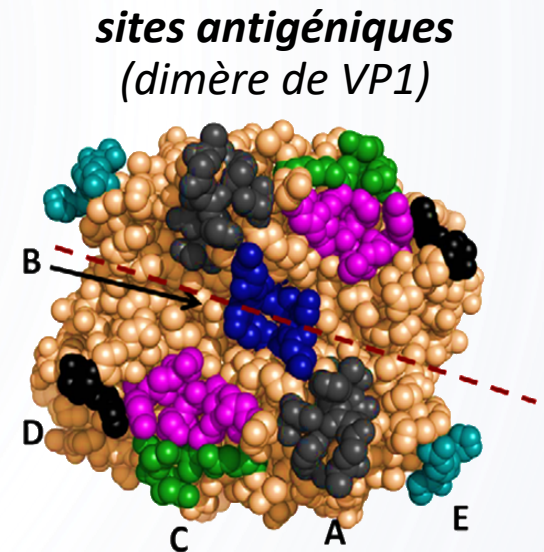
- nombreux cas pauci- ou asymptomatiques (30%)
- nausées +++, vomissements ++, diarrhées ++
- fièvre, frissons, crampes abdominales, myalgies, céphalées

incubation = 1-2 jours
phase aiguë = 1-3 jours
excrétion = 3-4 semaines

Atmar, *J Infect Dis* 2014

RÉPONSE IMMUNITAIRE

- innée → TLR, IFN- α ...
- adaptative
 - courte durée homotypique : quelques mois à années
 - longue durée locale (IgA) : 3 à 9 ans
- cellulaire : Th1 = $\nearrow$ IL-2, $\nearrow$ IFN- γ
→ lymphocytes T4 et T8 indispensables pour obtenir la clairance virale

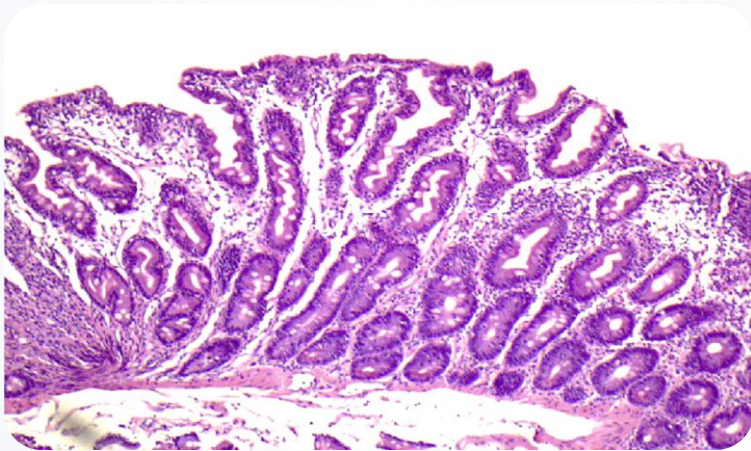


IMMUNODÉPRESSIONS : primaires et secondaires

DYSFONCTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE IMPACTANT :

- différenciation des LyB, production des anticorps par les plasmocytes
- interactions entre les LyT et les LyB
- libération de cytokines et prolifération des LyT4

→ **échec de la clairance virale + lésions épithéliales (← LyT8 cytotoxiques)**



DIARRHÉES CHRONIQUES

- **longue durée** : jusqu'à 6 ans ($\pm$ intermittentes)
- fèces $\pm$ sang (virémie)

COMPLICATIONS POTENTIELLES

- dégradation de la qualité de vie, déshydratation
- perte du greffon, pneumatose intestinale
- **décès**

Traitements – Essais thérapeutiques

DIVERSES APPROCHES ET TENTATIVES

- **modification alimentaire** : régimes sans lactose/gluten, lait maternel
 - **essais de neutralisation** : immunoglobulines
 - **contrôle de l'immunité** : immunosuppresseurs (corticoïdes)
 - **traitement** : antibiotiques, nitazoxanide, ribavirine $\pm$ IFN α
- ➔ **plus d'échecs que de succès cliniques ou virologiques**

IMMUNOGLOBULINES ORALES OU INTRAVEINEUSES

- = **absence d'effet / effets transitoires** : optimisation en association avec d'autres molécules ?
- ➔ **neutralisation virale et/ou limitation de la réplication virale**

Chagla, *J Clin Virol* 2013; Gairard-Dory, *Transplan Proc* 2014; Duraisingham, *Clin Exp Immunol* 2015
Florescu, *Pediatr Transplant* 2008; Florescu, *Pediatr Transplant* 2011; Ebdrup, *J Clin Virol* 2011

Traitements – Quelques molécules disponibles

NITAZOXANIDE (ALINIA®) 500 mg/j = réduction des symptômes diarrhéiques

- ↗ réponse interféron (gène *IRF-1*)
peu ou pas d'impact sur la réplication à des doses non toxiques

Lewis, *Antimicrob Agents Chemoter* 2023

Siddiq, *J Infect* 2011; Morris, *Bio Blood Marrow Transplant* 2015; Haubrich, *Pediatr Transplant* 2018; Ghusson, *Case Rep Infect Dis* 2018

RIBAVIRINE concentration plasmatique >1000 ng/ml
= efficacité inconstante seule ou en association (NTZ, Ig, immunosuppresseurs...)

- ↗ mutagénèse virale et accumulation de génomes mutés
↗ réponse interféron et induction des gènes stimulés par IFN (*ISG*)

Santos-Ferreira, *Microorganisms* 2021

Woodward, *Am J Gastroenterol* 2015; Brown, *J Allergy Clin Immunol* 2019

FAVIPIRAVIR (AVIGAN®) 2400 mg/j = réduction des symptômes diarrhéiques

MOLNUPIRAVIR (LAGEVRIO®) = à évaluer cliniquement

- ↗ mutagénèse virale et perte d'infectivité
possible résistance ou échappement immunitaire

Ruis, *N Engl J Med* 2018; Santos-Ferreira, *Antiviral Res* 2024

Kreins, *Clin Immunol* 2024; Reddy, *Infect Chemother* 2023

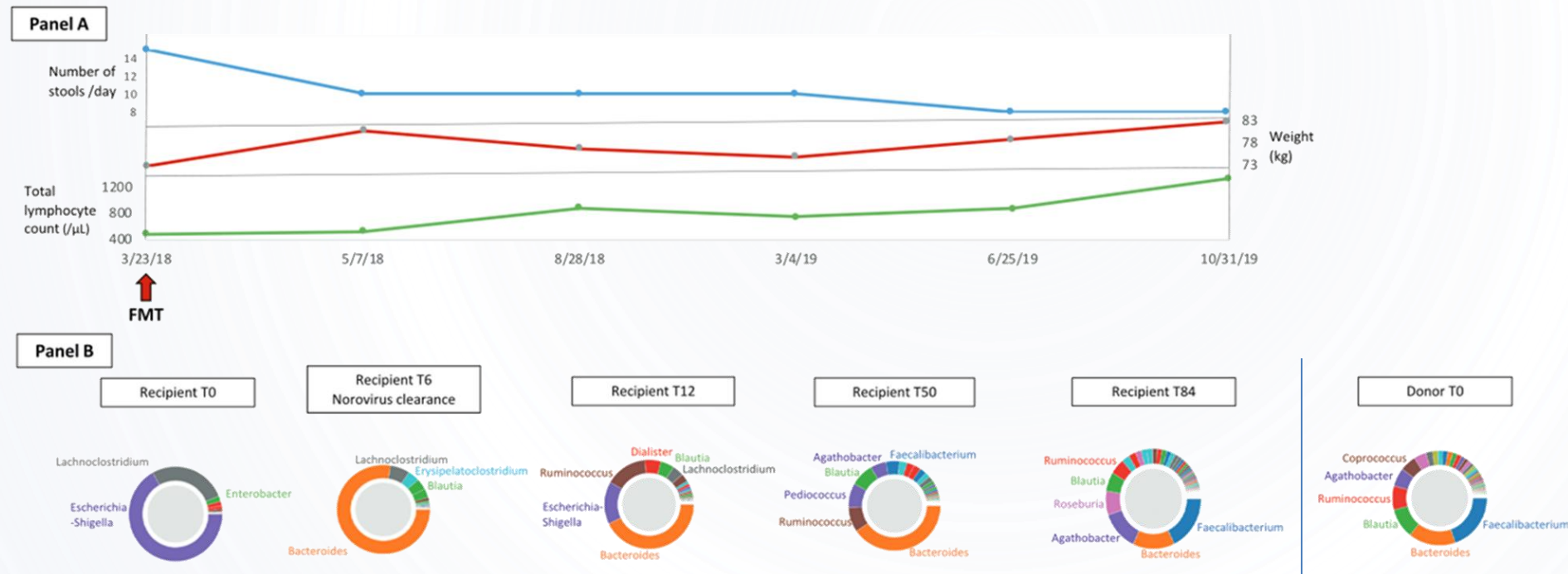
TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCALE (TMF)

= traitement des infections chroniques réfractaires ?

- apports en acides gras à chaîne courte, effecteurs immunitaires et autres métabolites
- immunoglobulines excrétées dans les selles (effet thérapeutique ?)

→ restauration de la flore bactérienne = amélioration clinique de la diarrhée

Barberio, *Therap Adv Gastroenterol* 2020



Soeges, *Clin Microbiol Infect* 2024

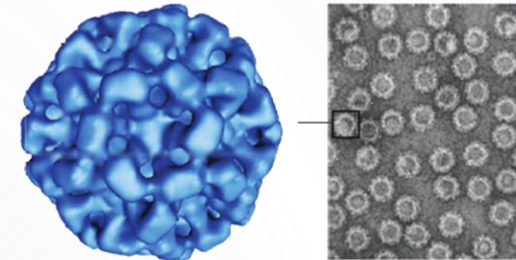
PRÉVENTION

- règles d'hygiène et comportementales +++
 - SHA (70% éthanol) → **NFEN 14476** / **NFEN 17430**
 - désinfection → **NFEN 14476+A2**
- règles alimentaires ++
 - aliments crus/mal cuits
 - qualité de l'eau

VACCINS

= 7 candidats / 3 plates-formes

- protéine VP1 recombinante
- vecteur adénoviral défectif
- ARNm (nanoparticule lipidique)



Phase	Laboratoire (dénomination)	Plate-forme (système d'expression)	Mode d'administration (adjuvant)	Valence (génotypes)
III	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd (Longkoma)	Protéine VP1 (Pichia pastoris)	IM (Al(OH)3)	Tétravalent (GI.1, GII.3, GII.4, GII.17)
III	Moderna Inc. (mRNA-1403)	Nanoparticule lipidique d'ARNm	IM (aucun)	Trivalent (GI.3, GII.3, GII.4)
III	National Vaccine and Serum Institute of China	Protéine VP1 (Hansenula polymorpha)	IM (Al(OH)3)	Divalent (GI.1, GII.4)
II/III	Hillevax Inc. (ex-Takeda) (HIL-214)	Protéine VP1 (baculovirus)	IM (Al(OH)3)	Tétravalent (GI.1, GII.4_2002-Houston, GII.4_2006a-Yerseke, GII.4_2006b-DenHaag)
IIb	Vaxart Inc. (VXA-G1.1-NN VXA-GII.4-NS)	Vecteur recombinant (AdV-5 défectif)	Oral (ARN double brin en épingle)	Divalent (GI.1, GII.4_2012-Sydney)
I	Icon Genetics GmbH (rNV-2 V)	Protéine VP1 (Nicotiana benthamania)	IM (aucun)	Divalent (GI.4_1987-Chiba, GII.4_2006-Aomori 2)
Pré-I	Chengdu Kanghua Biological products Co., Ltd	Protéine VP1 (Pichia pastoris)	IM (Al(OH)3)	Hexavalent (GI.1, GI.2, GII.3, GII.4, GII.6, GII.17)

Conclusion – Un défi thérapeutique

NOROVIRUS CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

- **pathologie sévère** à prise en charge complexe
- **absence d'antiviraux spécifiques et efficaces**
- **traitements empiriques et/ou visées compassionnelles**
 - efficacité inconstante des thérapeutiques
 - clairance virale très difficile à obtenir

PERSPECTIVES ET DÉFIS

- besoin urgent de médicaments efficaces
- **essais = extension de l'utilisation des cultures d'entéroïdes**
 - ➔ développements : systèmes « *organ-on-chip* », milieux de culture, améliorations...
- **mieux définir le rôle de la TMF dans une stratégie thérapeutique optimisée**
- préparer l'arrivée des vaccins multivalents
- ➔ **nécessité de mener de larges études cliniques collaboratives**



ACADÉMIE
NATIONALE
DE MÉDECINE



Académie Nationale de Médecine

Séance du mardi 2 juin 2026

Merci

CHU
DIJON
BOURGOGNE

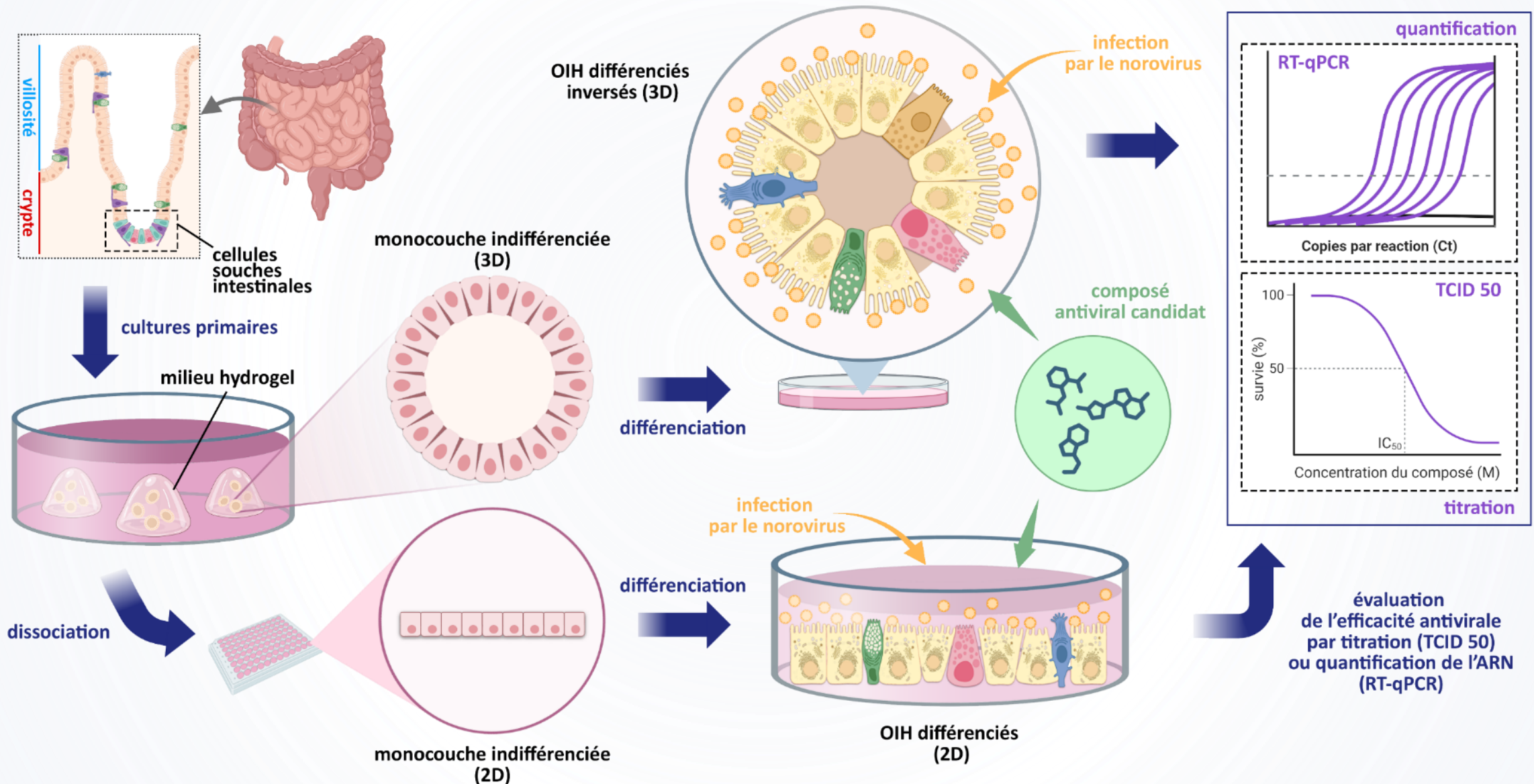


UNIVERSITÉ
BOURGOGNE
EUROPE



CNR virus des
gastro-entérites
Dijon, France

Traitements – Criblage sur entéroïdes 2D/3D (HIE)



Traitements – Efficacité des molécules antivirales (HIE/ZF)

ÉTAPES DU CYCLE VIRAL	COMPOSÉ ANTIVIRAL	TYPE D'INHIBITEUR	MÉCANISME D'ACTION	INHIBITION
ENTRÉE DU VIRUS	2F-fucose	inhibition de l'expression du fucose	blocage de l'attachement virale	+++
	amitriptyline	inhibition de la sphingomyélinase acide	–	+
	bafilomycin A1	inhibition de l'acidification endosomale	pompe à protons vacuolaire	++
	chlorpromazine	inhibition de la sphingomyélinase acide	–	+
	chlorure d'ammonium	inhibition de l'acidification endosomale	–	+
	citrate	analogue de glycane (HBGA)	blocage de l'attachement virale	-/+
	cytochalasin D	inhibition de polymérisation de l'actine	–	+
	filipin	séquestration du cholestérol membranaire	inhibition de l'endocytose	+
	JTE-013	antagoniste du récepteur de S1P ₂	–	++
	LY29402	inhibiteur de PI3K	blocage des autophagosome	+
	U18666A	inhibition du transport du cholestérol	–	+
	vacuolin-1	inhibition de l'exocytose lysosomale	–	+ / ++
TRANSPORT CELLULAIRE	EIPA	inhibition des canaux TRPP3, Rac1 et Cdc42	blocage de la macropinocytose	+
	golgicide A	inhibition d'ARF1	–	+
	ML141	inhibition de Cdc42 GTPase	blocage de l'endocytose	+
	wiskostatin	inhibiteur de Cdc42	inhibition de l'assemblage des filaments d'actine	+
	YM201636	inhibition de PIKfyve	–	+
RÉPLICATION DU GÉNOME	2CMC	analogue nucléosidique (cytidine)	inhibition de l'élongation de chaîne	++ / +++
	7DMA (MK-608)	analogue nucléosidique (adénosine)	inhibition de la polymérase virale	++
	CMX521	analogue nucléosidique	inhibition de la polymérase virale	?
	dasabuvir (EXVIERA®)	analogue non nucléosidique	inhibition de la polymérase virale	++
	favipiravir (AVIGAN®)	analogue nucléosidique (pyrazine)	inhibition de la polymérase virale	-/+
	NAF2	analogue non nucléosidique	inhibition de la polymérase virale	- / +
	molnupiravir (LAGEVRIO®)	analogue nucléosidique (cytidine)	mutagenèse virale	+++
	NITD008	analogue nucléosidique (adénosine)	inhibition de la polymérase virale	++
	ribavirine (RIBAVINE)	analogue nucléosidique (guanosine)	inhibition de la polymérase virale	+
	suramine / NF023	analogue non nucléosidique	inhibition de la polymérase virale	+
PRODUCTION DES PROTÉINES	alvespimycine (17-DMAG)	inhibition de Hsp90	blocage de l'encapsidation	++
	rupintrivir	inhibiteur peptidomimétique	inhibition de la protéase virale	++
RÉPONSE DE L'HÔTE	nitazoxanide (ALINIA®)	stimulation des ISG	induction de réponse antivirale de l'hôte	- / +
	resiquimod (R-848)	agoniste des TLR7 et 8	induction de la réponse interféron	++
	tizoxanide	stimulation des ISG	induction de réponse antivirale de l'hôte	++
	γ-PGA	agoniste du TLR4	induction de la réponse interféron	++