

Pr. Alexis de ROUGEMONT
CNR virus des gastro-entérites
CHU Dijon Bourgogne



Les virus responsables de gastro-entérites



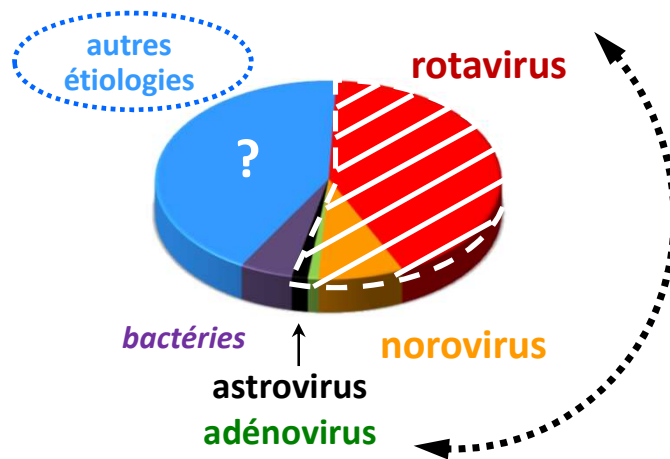
5e journée Normande de prévention des Infections Associées aux Soins
CPIas Normandie, Touques-Deauville, 23 novembre 2023

GÉNÉRALITÉS - Diarrhées infectieuses

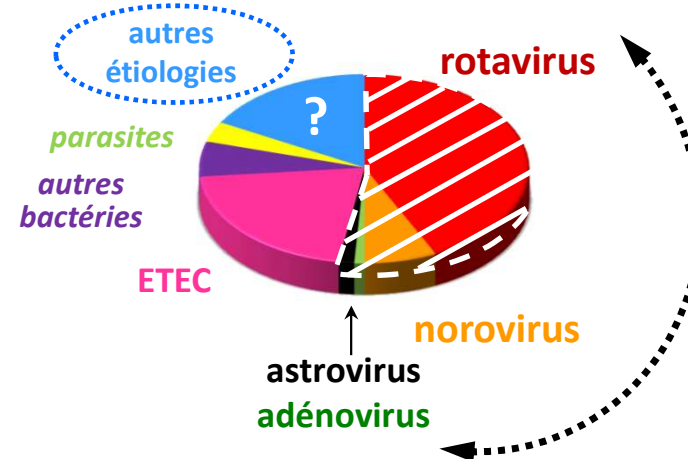
Les gastro-entérites aiguës

- 1,4 milliards d'épisodes / 2,2 millions de décès chaque année → pays à faible revenu +++
- un des premiers motifs de consultation → médecine générale, pédiatrie +++
- étiologies infectieuses variées : **bactéries**, **parasites**, **virus +++**
- baisse de la mortalité infantile mais morbidité reste élevée
- contextes épidémique (état sanitaire ++) et/ou caractère saisonnier

Pays développés



Pays en voie de développement



GÉNÉRALITÉS - Évolution et diversité génétique



NOUVEAUX VARIANTS GÉNÉTIQUES

= virus bien caractérisés

- **évolution** d'un virus existant
- **adaptation** à l'espèce humaine
→ « *barrière d'espèce* »

↓

DIVERSITÉ
génétique

NOUVEAUX PATHOGÈNES

= virus pas ou mal connus

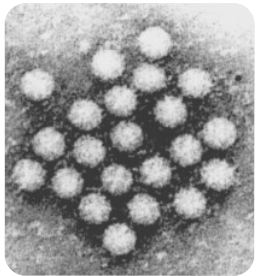
- **nouvel** agent pathogène
- « **émergent de connaissance** »
= mise en cause nouvelle d'un pathogène ancien

↑

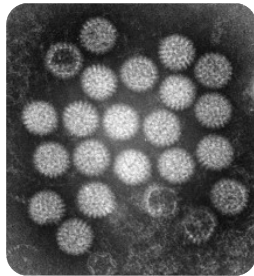
Amélioration des
CAPACITÉS DE DÉTECTION

GÉNÉRALITÉS - Les virus responsables de gastro-entérites

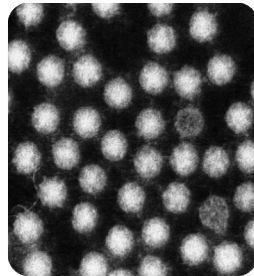
Les principaux



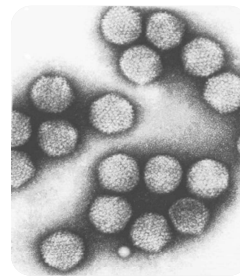
Norovirus
(GI, GII, GIV)



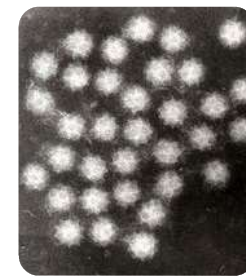
Rotavirus A



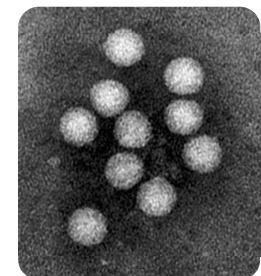
Astrovirus



Adénovirus
(AdV-40/41)

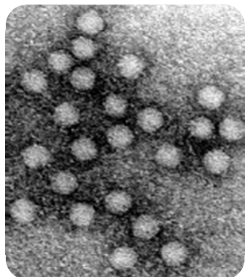


Sapovirus
(GI, GII, GIV, GV)



Kobuvirus
(Aichi virus)

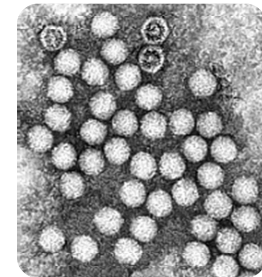
et d'autres moins fréquents



Parvovirus { Bocavirus
Bufavirus
Tusavirus

Cosavirus
Salivirus
Rhinovirus C
Parechovirus
Cardiovirus

Picornavirus

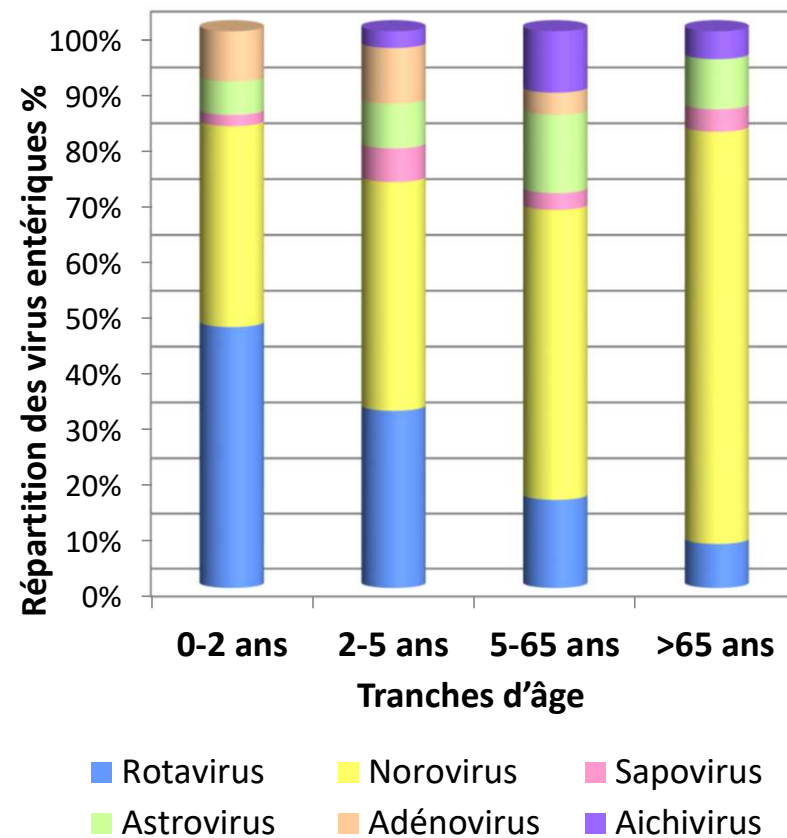


Picobirnavirus
Coronavirus = Coronavirus banals, Torovirus
(SARS-CoV-2)

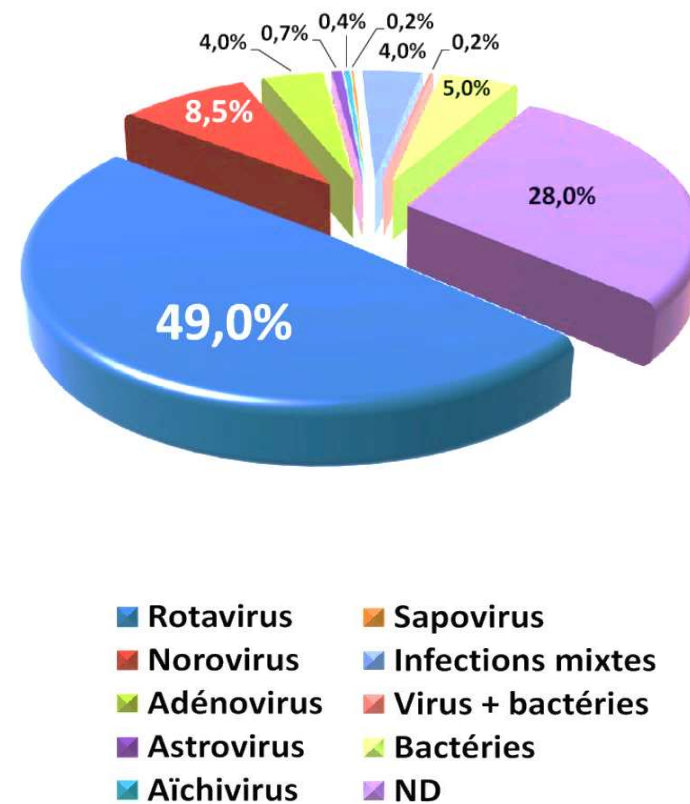
GÉNÉRALITÉS - GEA communautaires vs. hospitalisées

Distribution des virus des gastro-entérites

En fonction des tranches d'âge



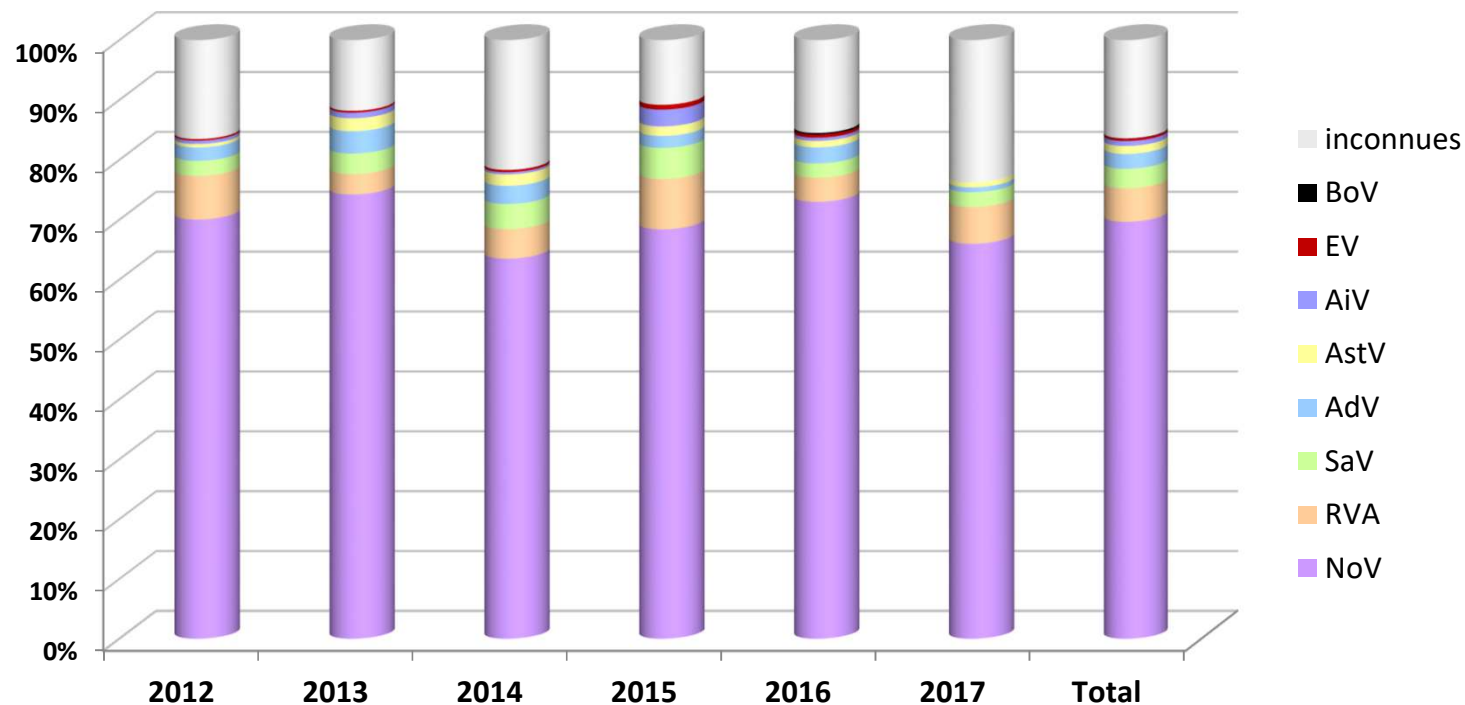
Enfants <5 ans hospitalisés



GÉNÉRALITÉS - Épidémies « cas groupés »



*Identification virologique de cas groupés (>2000 épidémies)
(établissement de soins, TIAC, ...)*



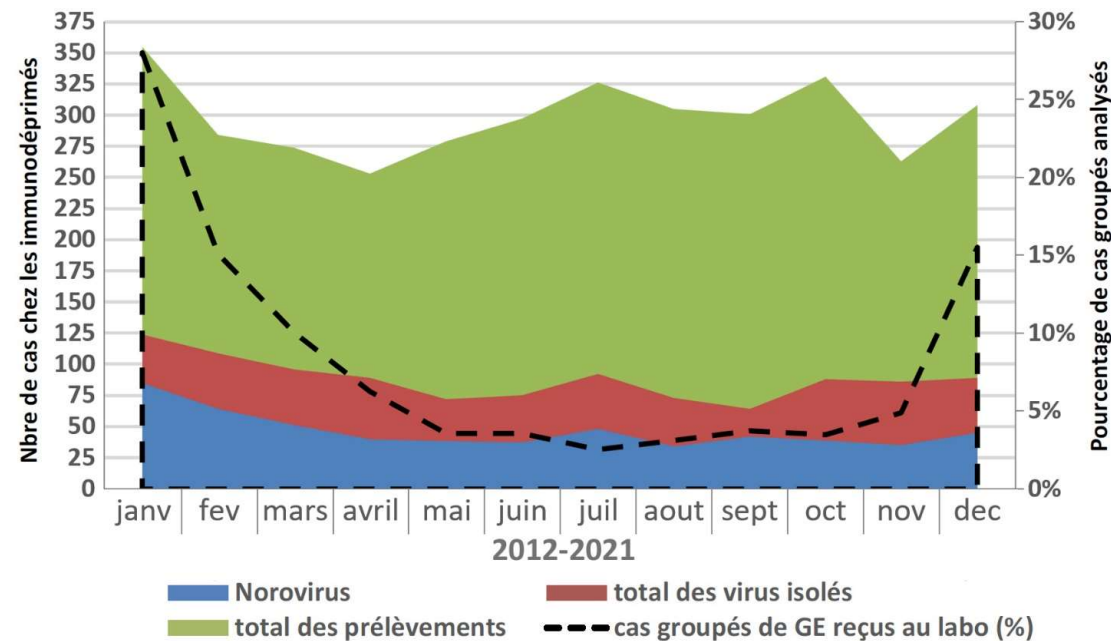
> 2/3 des épidémies sont dus à un norovirus
(>90% de norovirus GII)

GÉNÉRALITÉS - Épidémies « cas sporadiques »

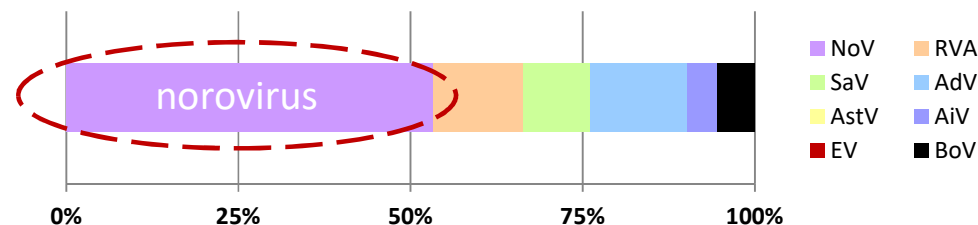
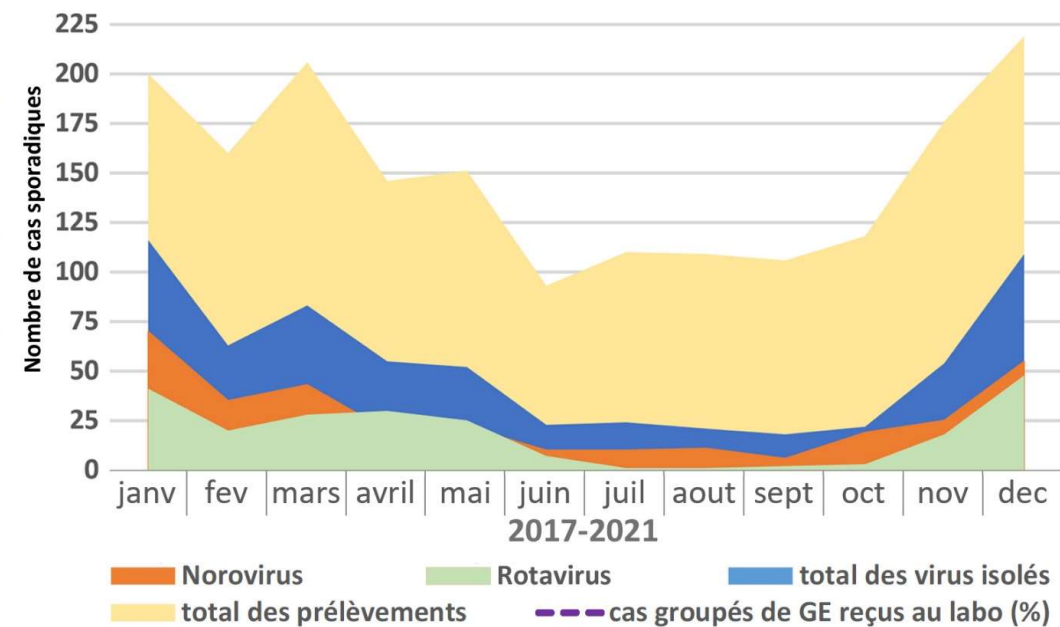


>50% des cas sont dus à norovirus (95% de GII)

Cas immunodéprimés



Cas sporadiques



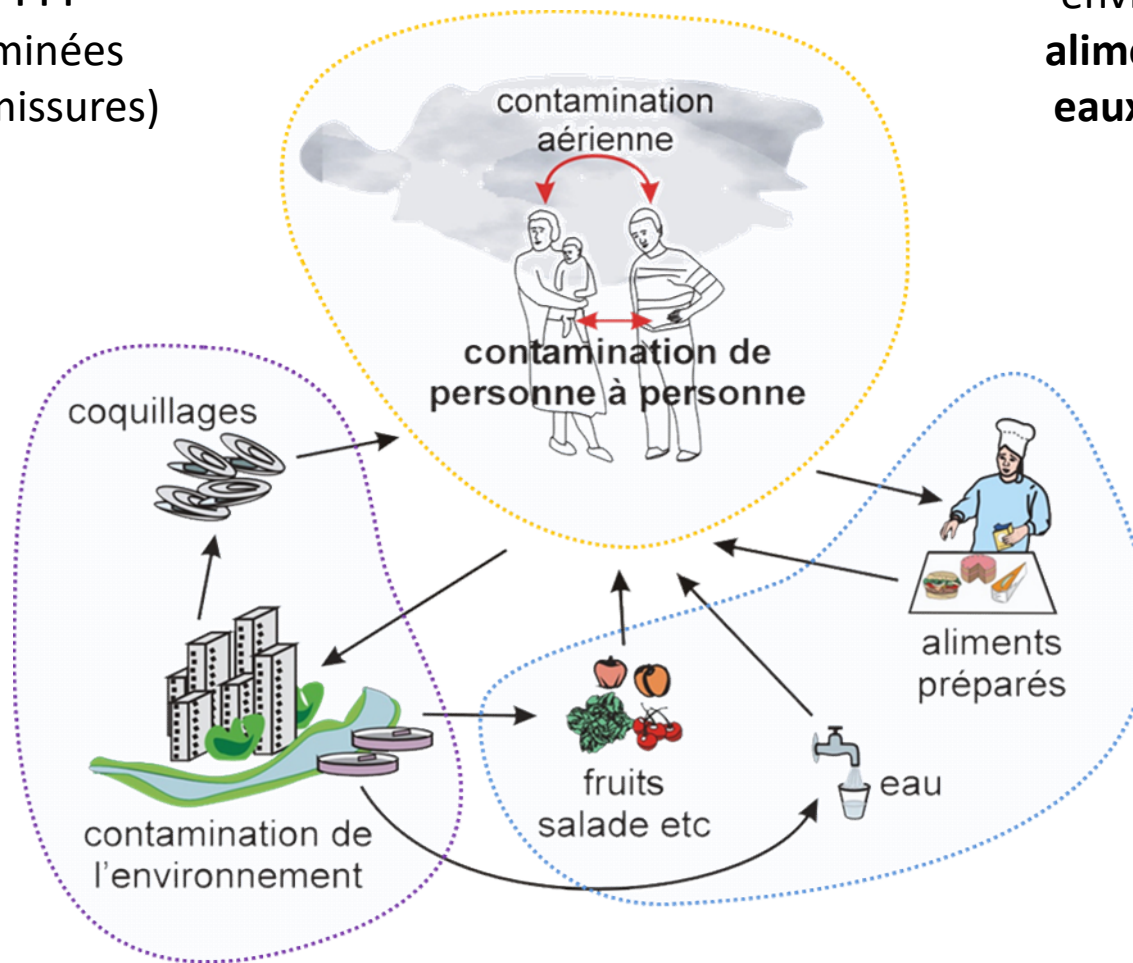
GÉNÉRALITÉS - Transmission féco-orale

Directe interhumaine

manuportée +++
surfaces contaminées
aéroportées (vomissures)

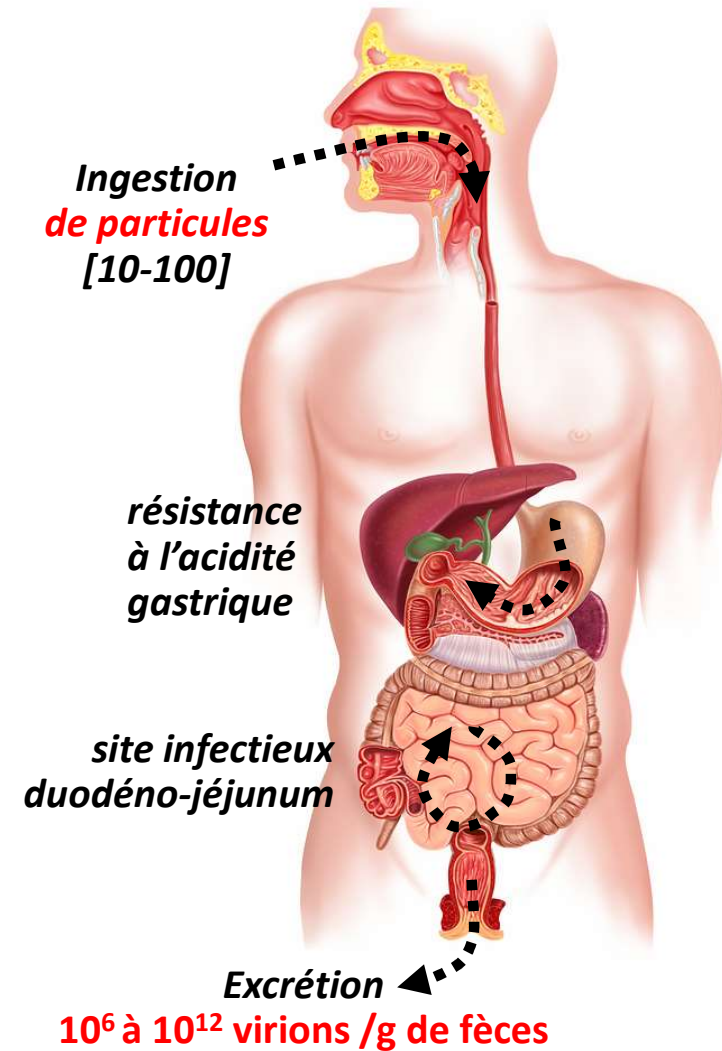
Indirecte

environnement
alimentations ++
eaux souillées +



GÉNÉRALITÉS - Histoire de l'infection

Virus	Incubation	Excrétion
Adénovirus	5-6j	10-14j
Astrovirus	3-4j	>2 sem
Norovirus	1-2j	>3 sem >2 sem
Sapovirus	1-2j	>3 sem
Entérovirus	3-6j	>11 sem
Aichivirus	3-6j	>1 sem ?
Rotavirus	1-3j	1-4 sem
VHA	>15	>2 sem
VHE	15-45j	>2 sem



NOROVIRUS - épidémiologie des infections

1e cause de diarrhée épidémique tout âge confondu

- **85-90% des diarrhées virales** ≈ 700 millions de cas et 218.000 décès /an
- 10% des cas communautaires vus en médecine générale
- 31-87% des diarrhées nosocomiales

2e cause de diarrhée sporadique non bactérienne chez <5 ans

- 6-30% des enfants en consultation de ville → **1^e cause si politique de vaccination rotavirus**
- 8-15% des enfants hospitalisés

Des patients particulièrement vulnérables

- **enfants <5 ans** : 6,5 fois plus de risques de faire une forme sévère
- **sujets >65 ans** : décès = 6 cas / 10.000 (20 fois plus que les 18-64 ans), sujets en EHPAD +++

+ 2e cause de diarrhée du voyageur après ECET (« tourista »)

Taux d'attaque

- **primaires** :
 - épidémies groupées : médiane **60%** [23-93%]
 - pers.-à-pers. : médiane **39%** [31-42%]
- **secondaires** : **4% à 32%**

Durée médiane d'une épidémie

= 7 jours (1 jour à 3 mois)

Nombre de sujets infectés

= 2 à 2000 malades

NOROVIRUS - Caractéristiques épidémiologiques

Infections à norovirus

- sporadiques de personne à personne = 88%
 - saisonnalité = pic hivernal
 - prévalence = 12-28% dans la population
 - **norovirus GII.4 +++ = 80-90% des cas**
 - dérive génétique et antigénique
 - = nouveaux variants pandémiques / 2-3 ans

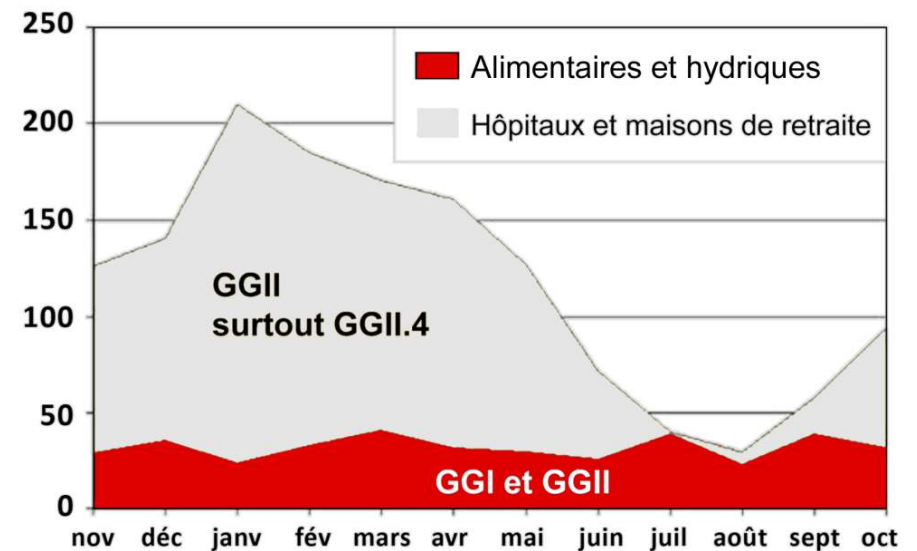
Impliqués dans 26% des cas de TIAC (OMS)

- 125 [70-251] millions de cas /an (2010, OMS)
- 35.000 [16-80.000] décès /an (2010, OMS)
- 59% des TIAC cliniques
- 27% dues à un norovirus autre que GII.4
- 37% dues à une infection mixte impliquant GII.4

Susceptibilité multifactorielle

- immunité individuelle, génétique (20%)

- épidémiques groupées = 11,5%
 - alimentaires = 10%
 - hydriques = 1,5%
 - toute l'année : GI + GII



NOROVIRUS - Manifestations cliniques

Gastro-entérites aiguës modérées

- nombreux cas pauci- ou **asymptomatiques (30%)**
- **volontiers plus sévères aux âges extrêmes de la vie**
= **déshydratation** potentiellement grave
- 10-12% des sujets nécessitent la consultation d'un praticien



Symptômes habituels

nausées	79%	frissons	32%
vomissements	69%	crampes abdominales	30%
diarrhées	66%	myalgies	26%
fièvre	37%	maux de tête	22%
		maux de gorges	18%

- ➔ vomissements chez l'enfant plus fréquents que la diarrhée
perte de l'appétit fréquente
présence exceptionnelle de sang dans les selles

NOROVIRUS - Présentations cliniques particulières

Chez le nourrisson et le nouveau-né

- infections modérées à sévères → moins que rotavirus
- convulsions bénignes : 8,7% (vs. 1,3% pour rotavirus)

Chez le grand prématuré

- distension abdominale +++, troubles respiratoires (apnée, tachypnée → O₂)
- tableaux de sepsis, sang dans les selles

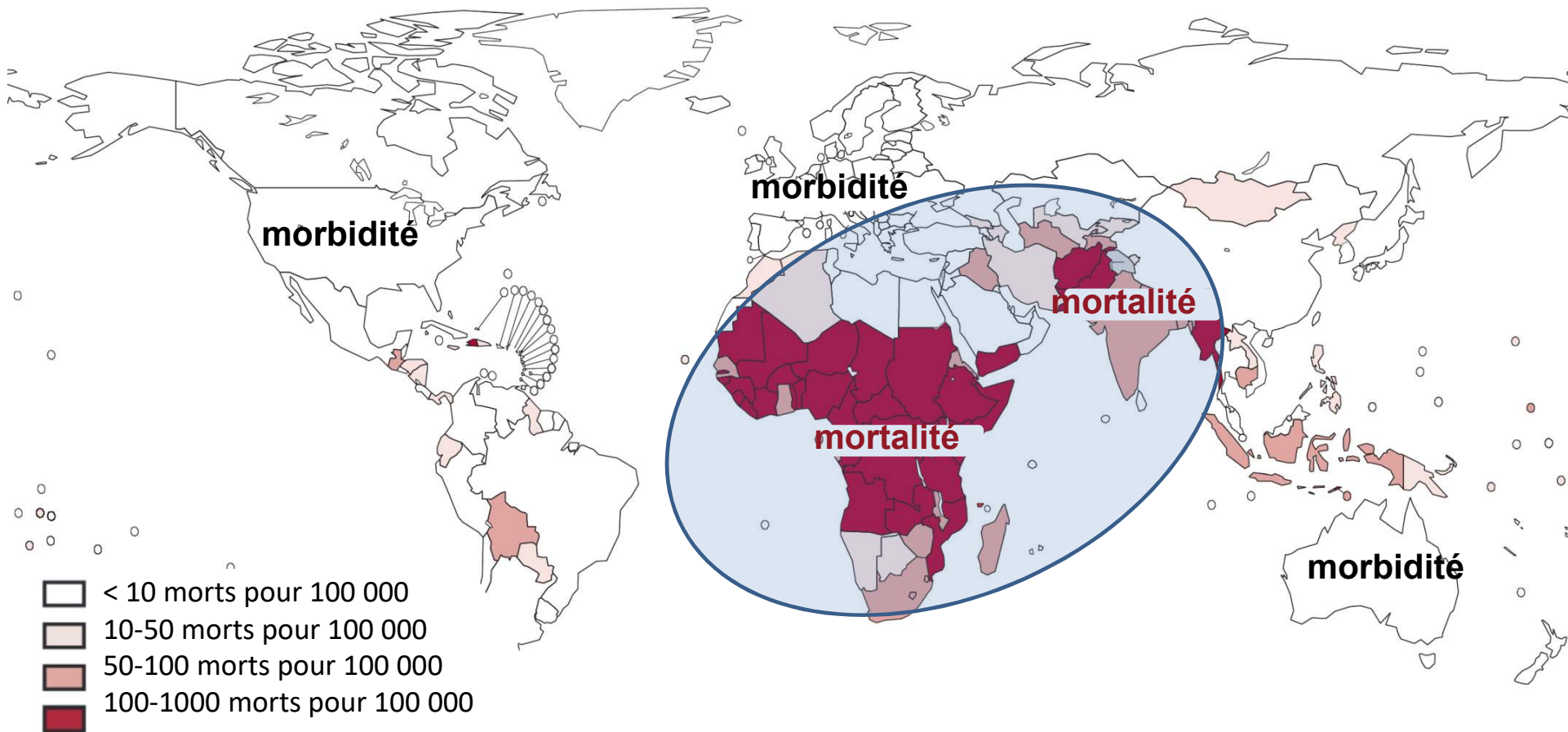
Chez les personnes âgées

- risque de déshydratation ++, surmortalité = 0,8-2,8‰
- morbidité importante → taux d'admission aux urgences : 0,3%
 - facteurs de risques : âge >70 ans, prise de statines ou de diurétiques
 - décès survient précocement : 2-8 jours
 - 20% (13-26%) des décès par infections digestives

Chez l'immunodéprimé

- infections chroniques potentiellement létales : greffés (problème du greffon), VIH (CD4 <200/mm³)
- risque de pneumatose intestinale
- *creuset pour l'émergence de nouveaux variants ?*

ROTAVIRUS - Diarrhées infantiles à rotavirus dans le monde



Mortalité infantile due aux diarrhées à rotavirus

environ 200 000 décès

100 millions diarrhées et 2,3 millions d'hospitalisations

Tate JE et al, 2012

ROTAVIRUS - Les infections à rotavirus

Populations préférentielles ← immunité acquise

Agent infectieux de diarrhées aiguës
le plus fréquent chez l'enfant < 5 ans

- > 140.000 consultations
- **18.000 hospitalisations en France**
- 30-65% des diarrhées hospitalisés
- pic de fréquence = 4–24 mois

Transmission interhumaine

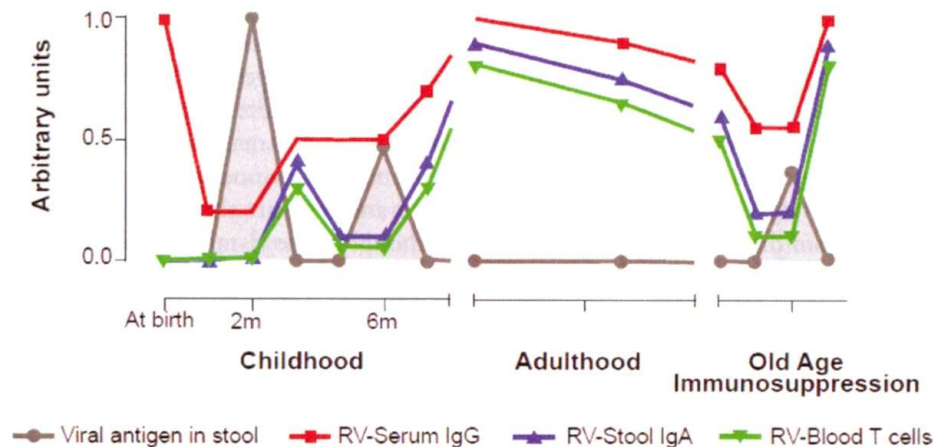
- pics d'épidémies hivernales (mars++)
- réservoir humain

Doses infectieuses faibles ≈ 100 virions

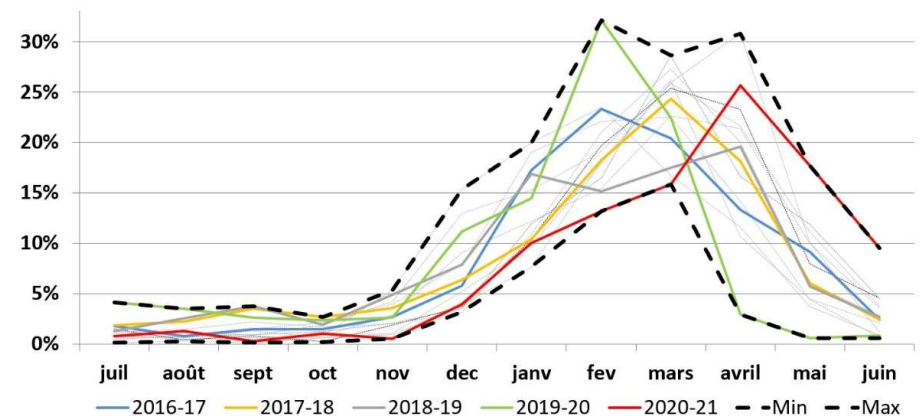
Excrétion massive : jusqu'à 10^{12} virions /ml de selles

Incidence élevée dans les IN

= 27-32% en pédiatrie (enfants < 5mois++)

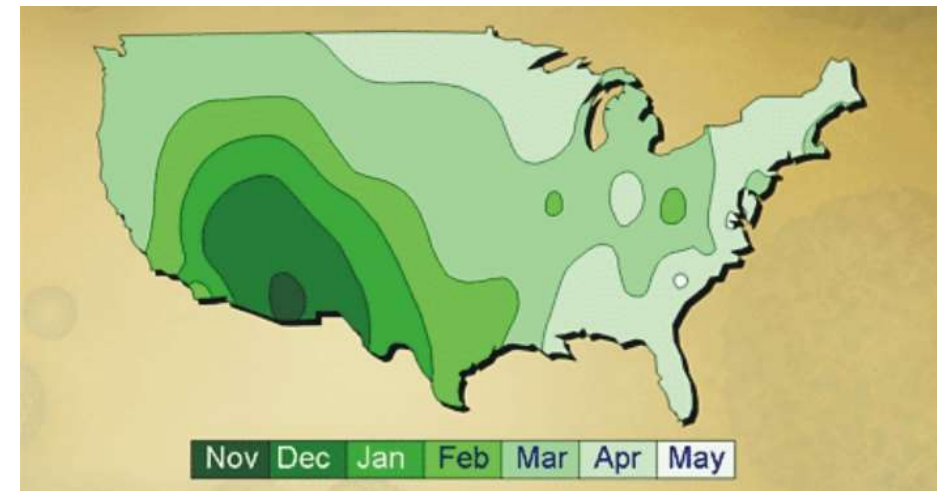
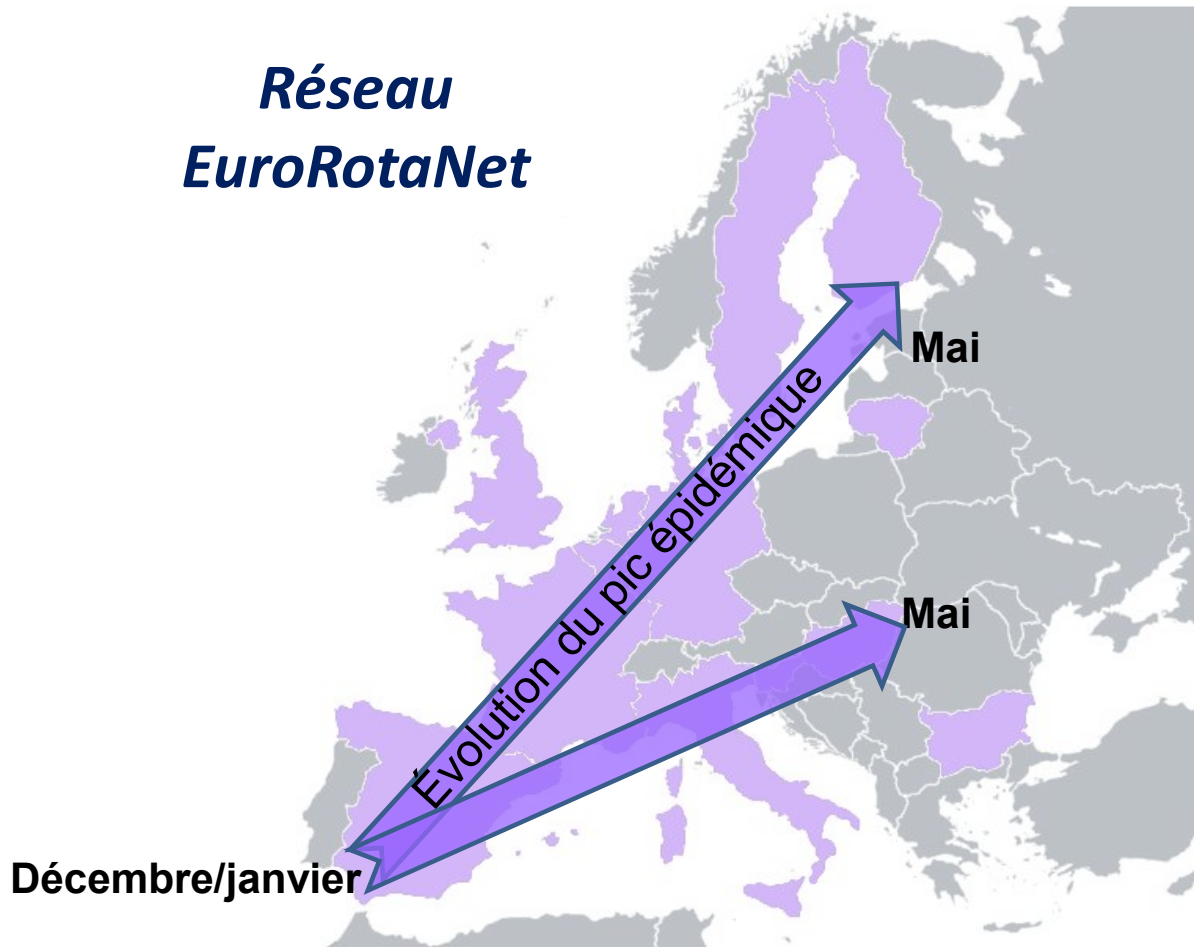


Distribution temporelle des infections à RVA



ROTAVIRUS - Épidémiologie des infections à rotavirus

*Réseau
EuroRotaNet*



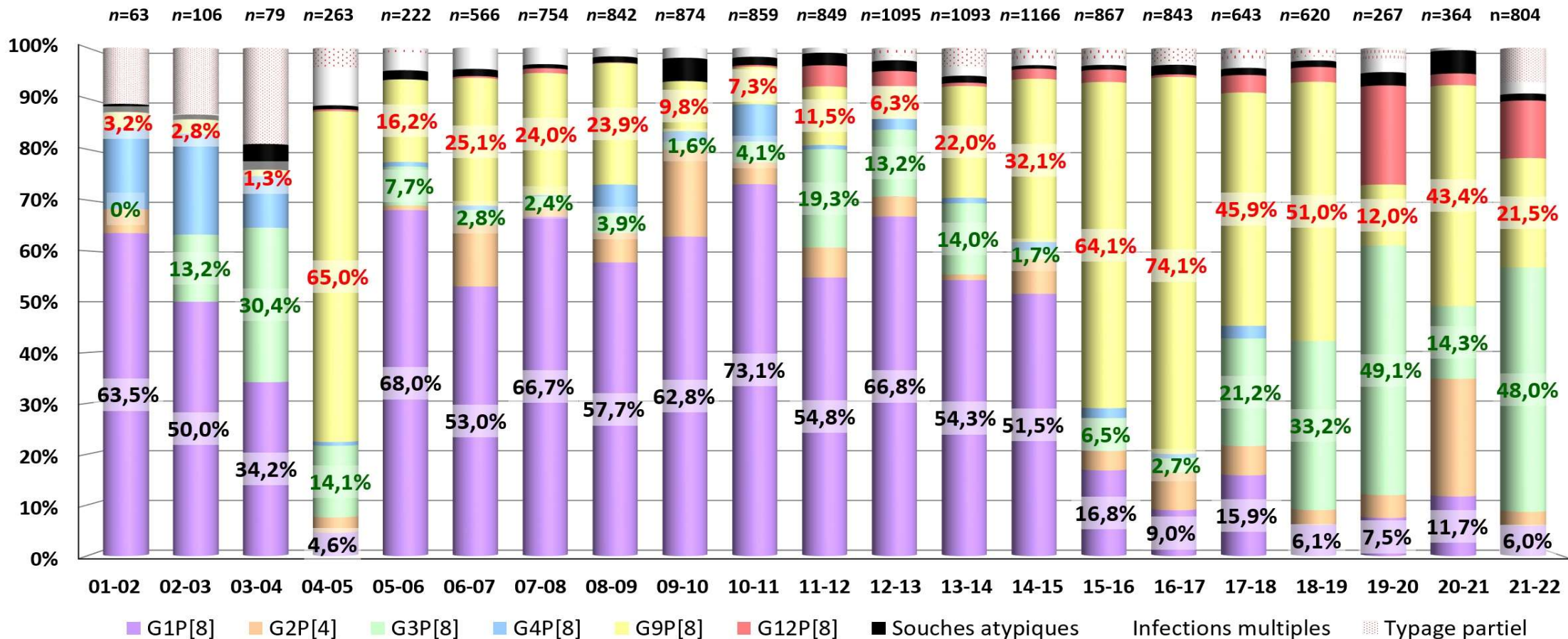
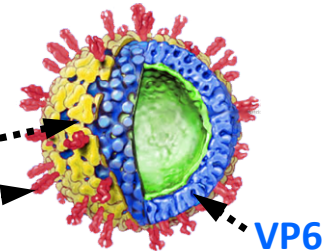
MMWR, 1997; Iturriza-Gomara *et al.* 2011

ROTAVIRUS - Évolution des génotypes en France



3 Ag dont 2 majeurs
→ Ac neutralisants

VP7 = G (32 types)
VP4 = P (47 types)



de Rougemont *et al.*, 2009/2011/2016; Kaplon *et al.*, 2017; rapports CNRvge

ROTAVIRUS - Aspects cliniques

Incubation courte <48h

- symptômes : **1-4 jours**
- persistance de l'excrétion : 8-10 jours après fin des symptômes
- **début brutal voire explosif** :
 - diarrhée aqueuse non glairo-sanglante : 2 à 20 selles/jours
 - vomissements inauguraux
 - fièvre modérée à 38°C

Présentations particulières

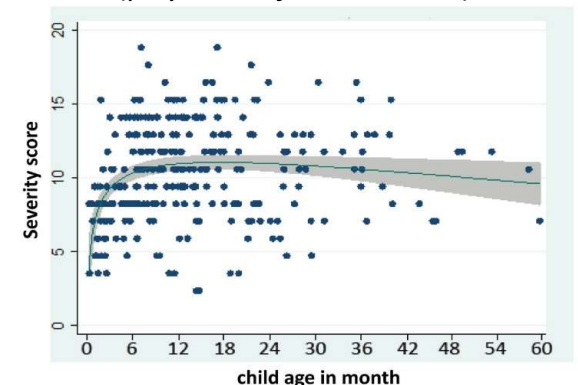
- **nouveau-né** : distension abdominale, entérocolite ulcéro-nécrosante
- asymptomatique chez les enfants de 1-3 mois
- **enfants plus âgés et adultes** (sauf vieillards et immunodéprimés)
 - infections généralement asymptomatiques → dissémination du virus
 - > 90% des enfants ayant atteint l'âge de 3 ans ont des anticorps

La sévérité de l'infection n'est pas liée au génotype de rotavirus

→ mais, il existe un lien statistique entre l'âge et la sévérité

Génotype RVA	Score de Vesikari (CI 95%)	P (G1 vs G12)	P (tous G)
G1P[8] n=113	10.24 (6.35-14.14)	0.813	0.604
G2P[4] n=46	10.04 (7.03-13.05)		
G3P[8] n=59	10.85 (8.02-13.68)		
G4P[8] n=4	10.59 (8.92-12.25)		
G9P[8] n=42	10.20 (7.08-13.31)		
G12P[8] n=18	10.13 (7.36-12.90)		
Total n=282	10.30 (6.98-13.63)		

Analyses par régression logistique
(polynômes fractionnaires)



DIAGNOSTIC - Intérêts ?

Pas de traitement spécifique des infections virales entériques

MAIS

- **identification l'agent responsable permet :**
 - d'éviter une antibiothérapie abusive
 - l'éviction du personnel soignant / personnel de cuisine malade
- **mise en place de mesures d'hygiène, désinfection et isolement adéquats**
 - limiter la dissémination de l'agent viral, limiter la durée de l'épidémie
- **chez les patients greffés, immunodéprimés**
 - modification éventuelle de la stratégie thérapeutique
- **relier une « TIAC » à un aliment contaminé**
 - retrait du produit du marché

DIAGNOSTIC - Méthodes virologiques

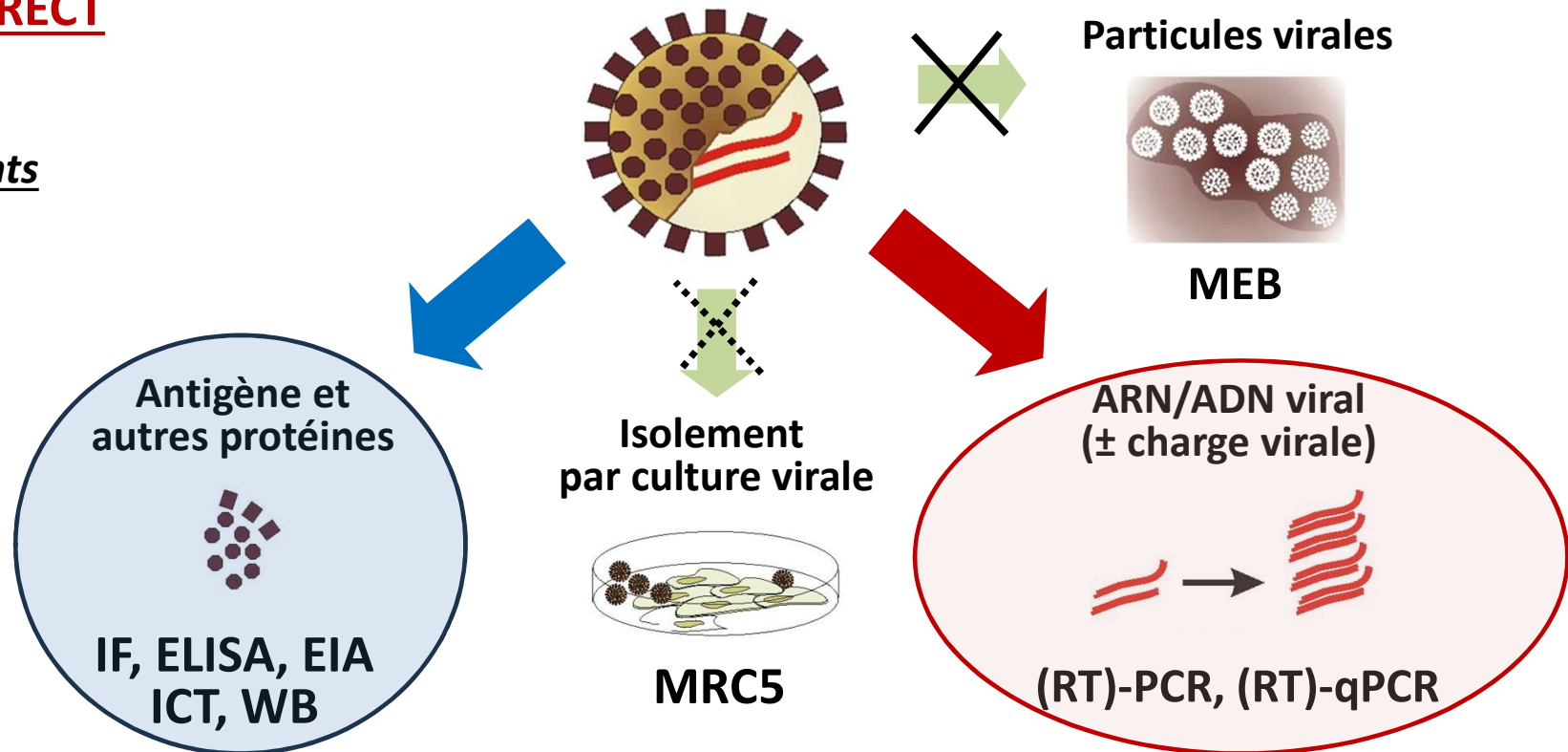
❶ DIAGNOSTIC INDIRECT

= **sérologie** : mise en évidence des anticorps



❷ DIAGNOSTIC DIRECT

= mise en évidence
- du virus
- de ses composants
- de son génome



DIAGNOSTIC – Virus entériques et méthodes diagnostiques

FAMILLE	VIRUS	GÉNOTYPE SOUCHES	POPULATIONS PRÉFÉRENTIELLES	FRÉQUENCE DE DÉTECTION	MÉTHODES DE DÉTECTION
Reoviridae	Rotavirus	3 groupes : A, B, C RVA : G1-4/9/12, P[4]/[8]	RVA : enfants <5 ans	enfants : 30 à >50%	ICT, ELISA RT-qPCR
Caliciviridae	Norovirus	GGI et GGII (+GIV), GII.4+++	tous âges	enfants : 12 % tous âges : 85 %	ICT, ELISA RT-qPCR
	Sapovirus	GI, GII, (GIV, GV)	enfants	1 %	ELISA RT-qPCR
Adenoviridae	Adénovirus	sérotypes 40, 41++ autres ?	enfants <5 ans	3-6 %	ICT, ELISA qPCR
Astroviridae	Astrovirus	8 génotypes, HAsV-1++ HAsV MLB et VA	enfants ++ adultes	1-4 %	ELISA RT-qPCR
Picornaviridae	Aichivirus	A++, B, C	tous âges	<1 %	
	Parechovirus	8 génotypes, HPeV-1+++	enfants	?	RT-qPCR
	Cosavirus	6 génogroupes A à F	enfants	<2 %	
	Salivirus	2 génotypes	enfants	<4 %	
	Rhinovirus C	-	?	<0.5 %	
Parvoviridae	Bocavirus	HBoV-2+++	enfant <1 ans	0,5-4 %	qPCR
	Bufavirus	3 génotypes	tous âges	0,5-4 %	
Coronaviridae	Coronavirus	NL-63, OC43 229E, HKU-1	enfant <1 ans	<1 %	RT-PCR
	Torovirus	-	?	?	
Picobirnaviridae	Picobirnavirus	-	patients VIH+ (sida)	?	

DIAGNOSTIC - Situations diagnostiques

Diagnostic étiologique d'une gastro-entérite aiguë (GEA)

- cas sévères en pédiatrie (nourrisson) +++
- gériatrie (surmortalité, risques épidémiques) +
- rendu du résultat doit être court = quelques heures

Diagnostic d'une diarrhée aiguë/chronique chez l'immunodéprimé

- prise en charge au long court (réinfection ou portage)
- le panel de recherche de virus doit être le plus large possible (greffés +++)
- utilité du génotypage dans le suivi

Diagnostic et prévention des gastro-entérites nosocomiales

- identification d'une épidémie
- aide à la mise en place des mesures de prévention/isolement
- prélèvement d'au moins 3 patients +++
- utilité du génotypage dans le contrôle des mesures ou comme marqueur épidémique

Diagnostic d'une épidémie collective de GEA d'origine hydrique ou alimentaire

- le plus souvent due à **norovirus** +++

DIAGNOSTIC - stratégie ?

Quels choix d'outil de diagnostic et de stratégie ?

= fonction des données cliniques/épidémiologiques et de l'origine de l'échantillon

- chez l'enfant = rotavirus +++ (vaccins !)
- chez l'adulte = norovirus +++ (vaccin ?)
- liée à l'eau/aux aliments = norovirus +++
- immunodéprimés = calicivirus ++
- EHPAD = norovirus +++
- nosocomiale
= rotavirus, norovirus et astrovirus

PRÉVENTION - Précautions standards

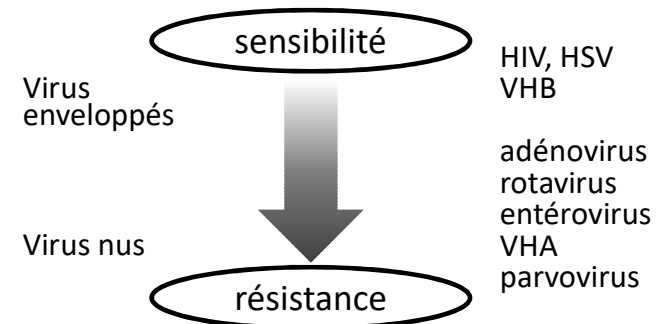
= précautions universelles + barrière de transmission croisée

- **hygiènes des mains ++** = lavage avant et après tous soins
 - 3/4 des soignants directs = RVA sur les mains
 - 20% des soignants indirects = RVA sur les mains
 - **SHA** : moins virucide sur les virus nus (GEA dont NoV)
 - ➔ **norme virucide NFEN 14476 (adéno/polio) +++**
- **port de gants de protection** : 1 soin = 1 paire de gants ➔ durée
 - vinyle : tout geste contaminant
 - latex/nitrile : sang, muqueuses
- **préventions des projections** : masque, lunettes, tenue vestimentaire
- **entretien des dispositifs médicaux** : désinfection, stérilisation
- **hygiène de l'environnement** : décontamination appropriée
- **préventions de l'exposition au risque biologique chez le personnel**
 - ➔ emballage étanche des prélèvements, élimination des déchets
 - évacuation du linge, signalétique +++
- **isolement du patient**

PRÉVENTION - Activité virucide antiseptiques/désinfectants

Activité influencée par :

- structure du virus, charge virale initiale
- phénomène d'agrégation virale
 - virus nus entériques
- présence de matières organiques
- concentration du produit
- temps de contact, température et pH
- formulation des produits finis



Activité virucide des produits antiseptiques et désinfectants chimiques courants

Virus	Produits	Temps	Activité virucide (réduction du titre infectieux initial)
Rotavirus	Glutaraldéhyde 2 %	1 minute	> 3 log
	Dérivés iodés (iode actif : 0,75 %)	30 secondes	1 log
	Ethanol 70 %	1 minute	< 1 log
	Chlorhexidine	1 minute	Aucune activité
	Ammoniums quaternaires	1 minute	Aucune activité
Entérovirus	Glutaraldéhyde 2 %	1 minute	> 4 log
	Hypochlorite de sodium (5 000 ppm)		
	Ethanol 70 %	30 secondes	< 0,5 log
	Chlorhexidine	jusqu'à 2 heures	Aucune activité
	Dérivés iodés (iode actif : 1 %)	1 minute	Aucune activité
		10 minutes	1 log
	Ammoniums quaternaires	10 minutes	Aucune activité

PRÉVENTION - Efficacité des traitements de surfaces

Efficaces

- chlore et dérivés chlorés dont eau de Javel (2600 ppm)
- dérivés iodés *dont Bétadine*
- acide peroxyacétique
- glutaraldéhyde
- SHA (éthanol $\geq 70\%$ v/v)

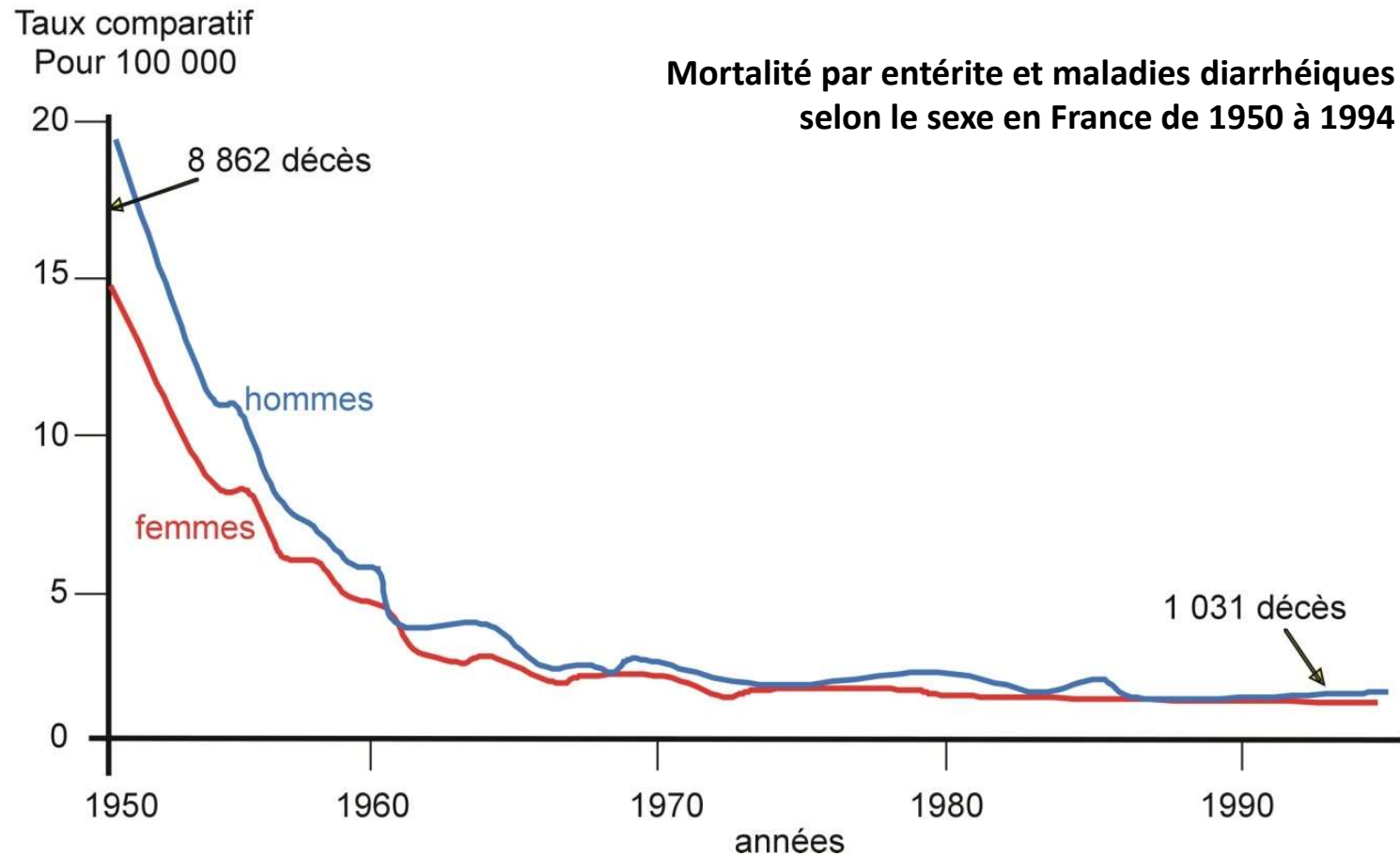
Inefficaces

- ammoniums quaternaires
- gluconate de chlorhexidine
- solutions savonneuses bactériostatiques

VACCINATIONS - Prises en charge des GEA virales

Mesures d'hygiène

Meilleure prise en charge thérapeutique : **réhydratation ++**



ROTAVIRUS - Les vaccins disponibles

Vaccine	Content	Dosage and Schedule	Storage; Vaccine Vial Monitor (VVM)	Approval Date	Cost Per Dose ^a
RotaTeq ^b (Merck & Co. Inc., Whiteriver, PA, USA)	Pentavalent bovine–human rotavirus reassortant with human G1, G2, G3, G4, and P [8]	Each dose (2 mL) contains $2.0\text{--}2.8 \times 10^6$ IU/serotype 3 doses given 4–10 weeks apart beginning at 6–12 weeks of age; the series should be completed by the age of 32 weeks	2–8 °C, 24 months; (None)	October 2008	\$3.20
Rotarix (GSK, Rixensart, Belgium)	Monovalent attenuated human strain R1X4414 of G1P [8] strain	Each dose (1.5 mL) contains 10^6 °C CID ₅₀ 2 doses given 4 weeks apart beginning at 6 weeks of age; the series should be completed by the age of 24 weeks	2–8 °C, 24 months; (VVM 7)	March 2009	\$2.54
Rotavac (Bharat Biotech International Ltd., Hyderabad, India)	Monovalent attenuated human neonatal 116E of G9 P [11] strain	Each dose (0.5 mL) contains a viral titer of $10^{5.0}$ FFU 3 doses given 4 weeks apart beginning at 6 weeks of age; the series should be completed before the age of 8 months	Available in two forms: –20 °C, 60 months; (VVM 2) Liquid: 2–8 °C, 24 months (VVM 7)	January 2018 2021	\$0.85 \$1.15
Rotasiil (Serum Institute of India, Pune, India)	Pentavalent bovine–human rotavirus reassortant with human G1, G2, G3, G4, and G9	Each dose (2.5 mL) contains $10^{5.6}$ FFU/serotype 3 doses given 4 weeks apart beginning at 6 weeks of age; the series should be completed during the first year of life	Available in 3 forms: Lyophilized: 2–8 °C, 30 months; (VVM 30) Thermostable lyophilized: 25 °C, 30 months; VVM 250+ Liquid: 2–8 °C, 24 months; (VVM 7)	September 2018 January 2020	\$0.95 \$1.85 \$0.80

Varghese *et al.*, 2021

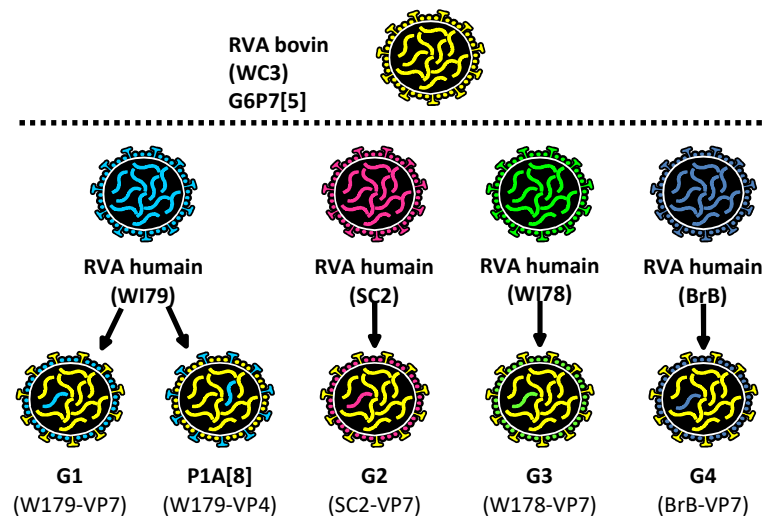
ROTAVIRUS - Les vaccins oraux en France

Deux approches différentes

- virus atténué vs. virus recombinant
- protection contre les formes sévères de gastro-entérites
- n'empêche pas l'infection par rotavirus

Calendrier vaccinal

- AMM = 2006
- recommandation = 2006-2015 et depuis 2022
- remboursement à 65% = depuis fin 2022



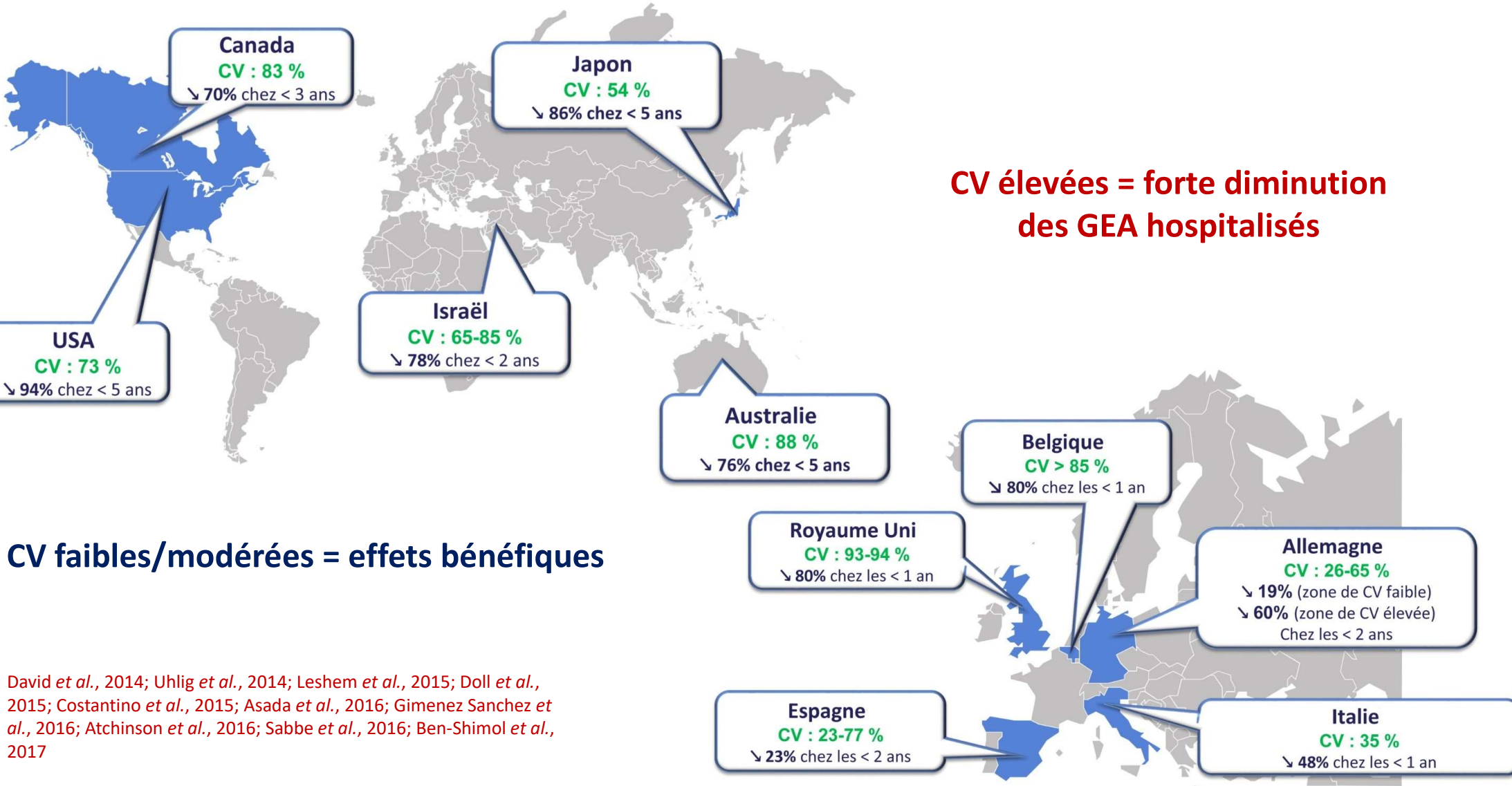
RotaRix® (GSK) → 2 doses
Monovalent humain G1P[8]



RotaTaq® (Merck- Sanofi Pasteur MSD) → 3 doses
Pentavalent bovin-humain : WC3 x G1/G2/G3/G4
WC3 x P[8]

ROTAVIRUS - Couverture vaccinale dans le monde

**CV élevées = forte diminution
des GEA hospitalisés**



David *et al.*, 2014; Uhlig *et al.*, 2014; Leshem *et al.*, 2015; Doll *et al.*, 2015; Costantino *et al.*, 2015; Asada *et al.*, 2016; Gimenez Sanchez *et al.*, 2016; Atchinson *et al.*, 2016; Sabbe *et al.*, 2016; Ben-Shimol *et al.*, 2017

ROTAVIRUS - Efficacité des vaccins rotavirus

Risque d'invagination intestinale aiguë (IIA)

= 1 à 6 cas / 100.000 enfants vaccinés
après la 1^{ère} dose (RR = 5 à 6)

Réduction des diagnostics de GEA à rotavirus

Efficacité sur les GEA sévères à rotavirus

- ➡ de 90 à 96 % en Europe/Amériques
- ➡ de 40 à 77 % en Afrique

Réduction des GEA à rotavirus (fonction de la CV)

- hospitalisation entre 19 et 96 %
- consultation entre 55 et 94 %

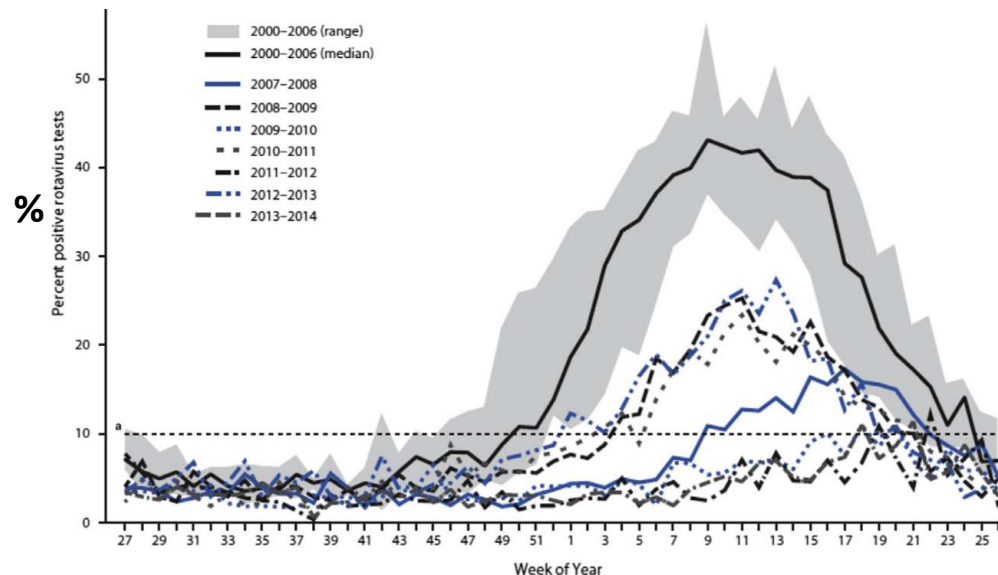
Réduction des GEA à rotavirus nosocomiales

- entre 78 et 96 %

➔ nécessité d'adapter les vaccins aux géotypes de rotavirus circulants régionalement

USA (2000-2014)

CV >70%



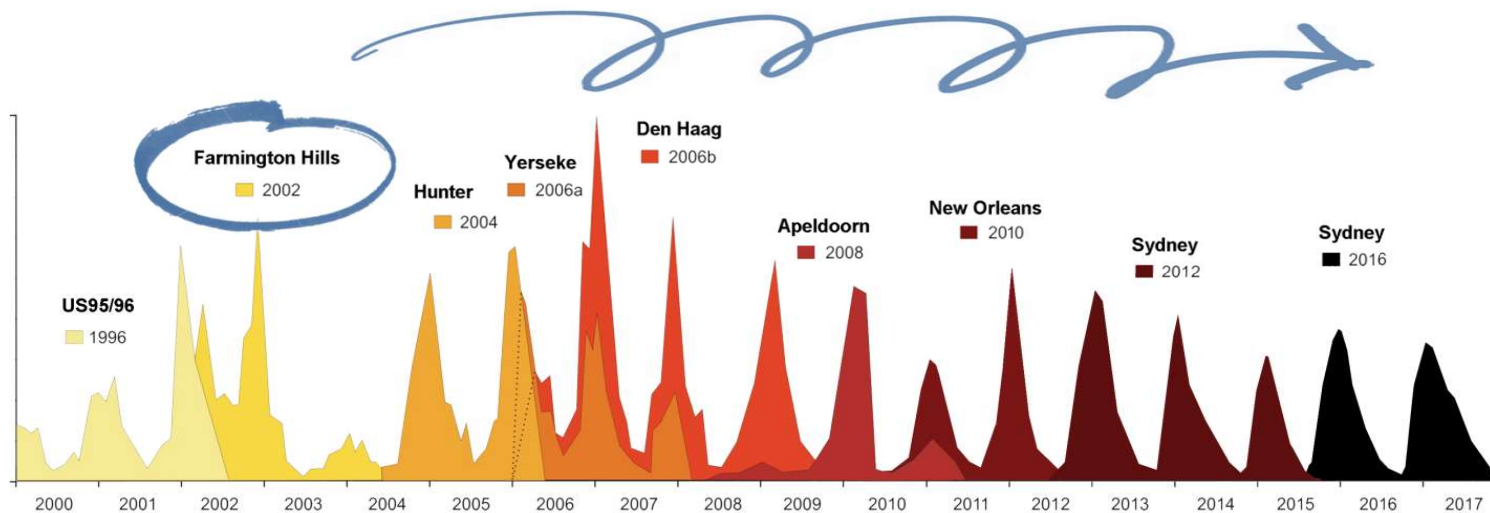
NOROVIRUS - Vaccination contre norovirus

Problématique vaccinale

- pertinence du développement d'un vaccin → meilleure connaissance de l'épidémiologie
- populations cibles : enfants, militaires, soignants, ...

mais

- absence de système de culture *in vitro* approprié → pas d'atténuation ni de tests de neutralisation
- modèles animaux limités → GI/GII n'infectent que l'homme
- forte hétérogénéité antigénique au sein des norovirus humains
- GII.4 : glissement antigénique dynamique (cycle de 2-3 ans)

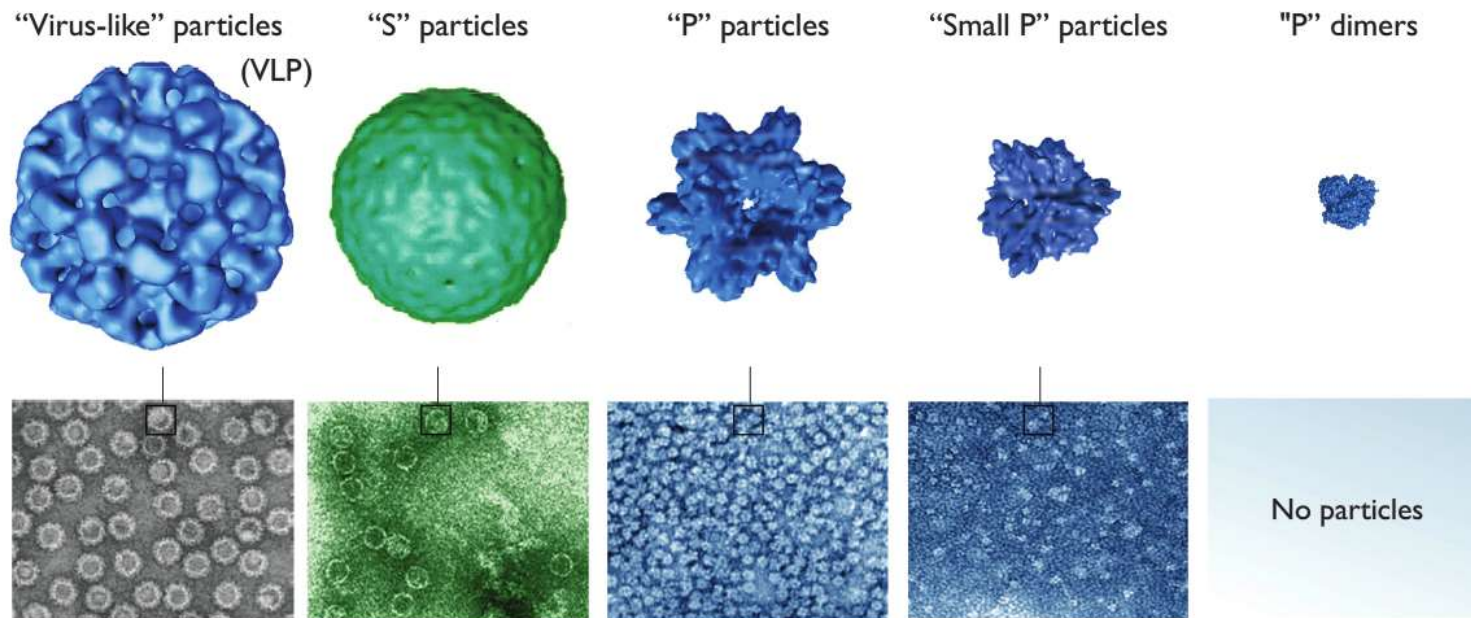


de Rougemont *et al.*, 2011
Rapports CNRvge

NOROVIRUS - particules virales de synthèse

Avantages des VLP

- **auto-assemblage de la protéine de capside VP1** → caractéristiques antigéniques similaires au virus
- **absence de matériel génétique** = non infectieux → sécurité d'utilisation (≠ des virus atténués)
- **technologie éprouvée** pour d'autres maladies infectieuses → vaccins Cervarix®/Gardasil® pour HPV
- **préparation des VLP reproductible et robuste**



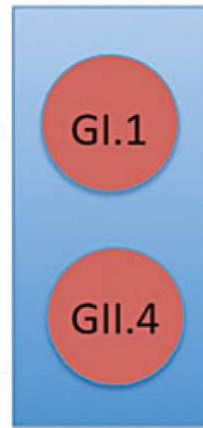
NOROVIRUS - Vaccination et stratégie

Génogroupe I

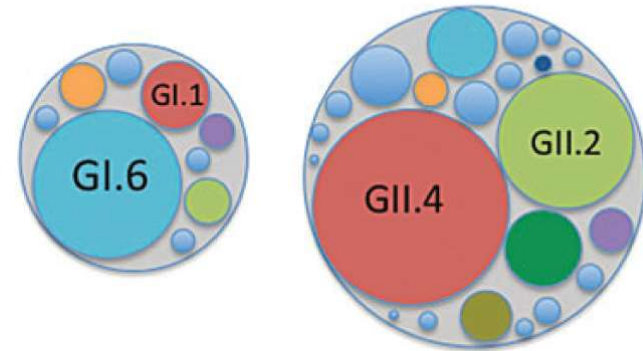
9 géotypes
~10% des GEA à NoV



Vaccin multivalent

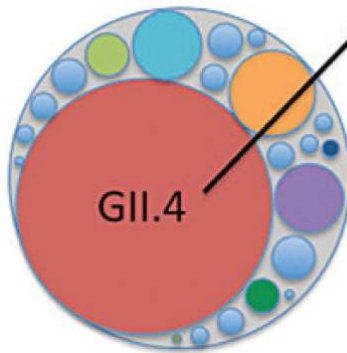


Reformulation vaccinale



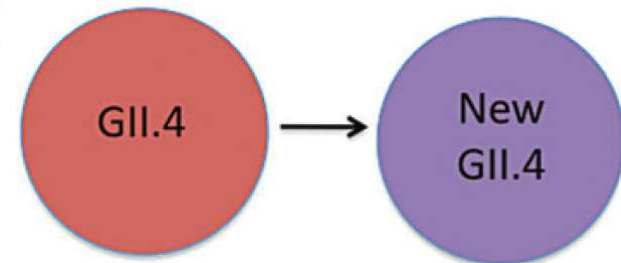
Génogroupe II

22 géotypes
~70% des GEA à NoV (GII.4)
~20% des GEA à NoV (autres GII)



protection croisée

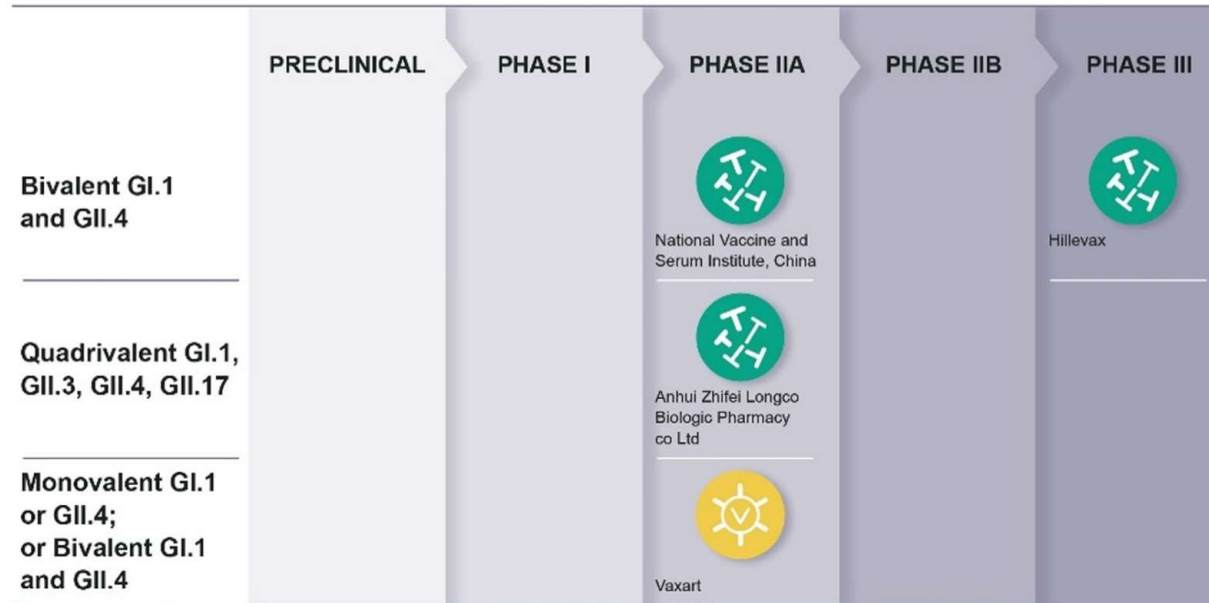
Changement de l'épidémiologie



Glissement antigénique
des GII.4

NOROVIRUS - Vaccins en cours de développement

Company	Vaccine Candidate	Adjuvant	Administration Route	Antigen Format	Antigen Genotype
Takeda	TAK-214	Chitosan/MPLA, aluminum salt	Intranasal, intramuscular	Noroviral VLP	GI.1/GII.4
Vaxart	VXA-NVV-104	Adenovirus expressing double-stranded RNAs	Oral	Adenovirus expressing noroviral VP1	GI.1/GII.4
NVSI	Hansenulapolyomorpha	Aluminum salt	Intramuscular	Noroviral VLP	GI.1/GII.4
IPS/Zhifei	Longkoma	Aluminum salt	Intramuscular	Noroviral VLP	GI.1/GII.3/GII.4/GII.17



Tan, 2021; Armah *et al.*, 2023

CONCLUSION – Les gastro-entérites virales



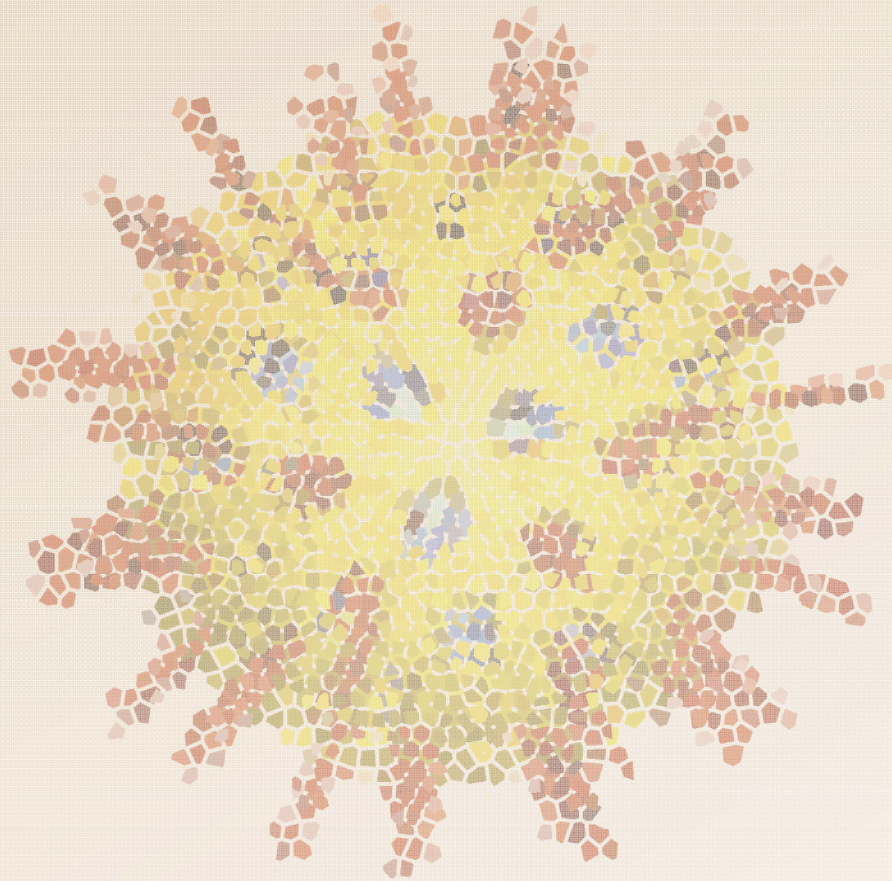
Gastro-entérites virales

- **péril fécal** → forte mortalité dans le monde
- **transmission** → personne-à-personne + alimentation/eau
- **saisonnalité** → épidémies hivernales +++
- **norovirus** = principal agent des GEA tous âges confondus
- **rotavirus** = principal agent des GEA chez l'enfant <5 ans
- **émergence de nouveaux virus**
- **stratégie diagnostique** liée au contexte

Prévention

- pas de traitement disponible → **réhydratation** +++
- **hygiène** ++
- **développement de vaccins**
 - rotavirus (vaccins oraux), norovirus (en développement)

5e journée Normande de prévention des Infections Associées aux Soins (IAS)



CPias Normandie, Touques-Deauville, 23 novembre 2023