

MODÉLISATION DYNAMIQUE THÉORIQUE DE LA TRANSMISSION DE NOROVIRUS PAR LA CONSOMMATION D'HUÎTRES CONTAMINÉES ET PAR TRANSMISSION INTERHUMAINE

THEORETICAL DYNAMIC MODEL OF NOROVIRUS BY CONSUMPTION OF CONTAMINATED OYSTER AND BY INTER-HUMAN TRANSMISSION

Par Anne THEBAULT¹, Peter TEUNIS^{2,3}, Pauline KOOH¹, Françoise S. LE GUYADER⁴, Jean-Baptiste DENIS⁵
(Communication présentée le 6 mars 2014)

RÉSUMÉ

Les norovirus sont impliqués dans les épidémies de gastro-entérites hivernales mais aussi dans les toxi-infections collectives (TIAC) liées à l'ingestion d'huîtres contaminées. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la transmission alimentaire vis-à-vis de la transmission inter-interhumaine dans une population côtière. La transmission alimentaire a été abordée par une Appréciation Quantitative des Risques. Une dose-réponse établie sur des données publiées de TIAC montre la forte infectiosité des norovirus. Un modèle dynamique prenant en compte les deux modes de transmission a été construit. Les premiers résultats montrent que la voie alimentaire peut avoir un impact sur le nombre de cas total en période épidémique et sur les cas attribués au génogroupe I et II. Le modèle, basé sur des hypothèses et des données publiées, devra être poursuivi par un ajustement à des données observées, afin de mieux évaluer la pertinence de mesures de gestion des zones conchylicoles.

Mots-Clés : norovirus, huîtres, modèle dynamique, appréciation quantitative des risques, probabilités, inférence bayésienne.

SUMMARY

Noroviruses are involved in winter gastroenteritis epidemics but also in foodborne outbreaks associated with consumption of contaminated oysters. The aim of this work was to better assess the relative effect of inter-human and oyster transmission in coastal populations. Quantitative Risk Assessment was used in order to evaluate food borne transmission. The dose-response, which was estimated from published foodborne outbreaks, illustrates the high infectivity of these viruses. A dynamic model was built that takes into account the two transmission pathways. Initial results show the effect of foodborne pathway on the total number of cases during winter epidemics, and on the cases due to genogroup I and II viruses. This model, based on hypotheses and published data, needs to be further improved in the future, based on real observations data, so as to better assess its use for risk management of shellfish coastal areas.

Key-Words: norovirus, oysters, dynamic model, quantitative risk assessment, probability, Bayesian inference.

(1) Anses, Maisons-Alfort, France

(2) National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

(3) Rollins School of Public Health, Atlanta, Georgia, USA

(4) IFREMER, Nantes, France

(5) INRA, Jouy-en-Josas, France

INTRODUCTION

Les norovirus sont les premiers agents microbiologiques transmis par voie alimentaire, responsable d'environ 119 cas annuels de gastroentérites aiguës pour 100.000 habitants par an en France, associés à une consultation médicale (Institut de Veille Sanitaire [InVS], 2004). Cette estimation est basée sur le nombre de cas total estimé, pour toutes les voies de transmission possibles, corrigé du pourcentage attribué à la voie alimentaire. La transmission des norovirus est orofécale, les aliments peuvent être souillés directement (aliments préparés) ou indirectement par des eaux d'irrigation contaminées (produits végétaux) ou des eaux côtières (coquillages). La transmission peut aussi être inter-humaine, directement ou indirectement. Les épidémies de gastroentérites hivernales, responsables de plusieurs millions de cas chaque hiver, sont aussi attribuées pour une grande part aux norovirus et à la transmission inter-humaine (sentiweb, 2012). L'estimation du nombre de cas attribuable à la voie alimentaire repose sur des études ponctuelles de TIAC ou d'études épidémiologiques ponctuelles (enquêtes rétrospectives ou cas-témoin). Cependant les deux formes de transmission (alimentaire et interhumaine) peuvent coexister et se succéder au cours des épidémies, rendant l'estimation précise de leur contribution respective délicate à mener au cours d'enquêtes épidémiologiques. La difficulté d'estimation entre la voie alimentaire et les autres voies de transmission ne permet pas non plus d'estimer le gain relatif en terme sanitaire d'une mesure de gestion visant à réduire la contamination des aliments (European Food Safety Authority [EFSA], 2011). La modélisation mathématique permet, sur la base des connaissances acquises, de tenter une estimation de la contribution relative de chaque mode de transmission. C'est un outil qui permet de prédire, avec toutes les limites liées aux hypothèses et simplifications que l'on doit formuler, ce qui se passerait dans des situations qu'il est difficile d'observer. La gestion de zones conchylicoles contaminés n'a pas permis, dans certains cas, d'éviter des TIAC (Toxi -Infection Alimentaire Collective) liées à des huîtres contaminées (Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail [ANSES], 2011 ; Vaillant *et al.*, 2012). L'intérêt d'un modèle sera d'évaluer l'intérêt de différentes stratégies de gestions de zones conchylicoles, qui auront un impact sur la transmission alimentaire. Cette question peut être posée alors que l'épidémie de gastroentérite hivernale commence à sévir dans la population humaine. Est-ce que le nombre total de cas peut être affecté par la mise sur le marché de produits contaminés ? Pour répondre à cette question, un modèle mathématique a été construit décrivant un cycle oro-fécal complet, dans une population côtière. Les modèles dynamiques décrivant des infections humaines et prenant en compte une transmission alimentaire et interhumaine sont peu nombreux. On peut citer les publications sur les épidémies de Poliomyélite, de Choléra et d'Hépatites A (Ranta *et al.*, 2001 ; Eisenberg *et al.*, 2004 ; Longini *et al.*, 2007 ; Ajelli *et al.*, 2008). La voie alimentaire, dans ces publications est souvent traitée de façon simplifiée, ne

prenant pas en compte, par exemple, la variabilité de la consommation ou de réponse vis-à-vis d'un agent infectieux. Pour norovirus, les modèles dynamiques de transmission inter-humaines ne prennent pas en compte, spécifiquement, la voie alimentaire. Récemment une première publication vise à modéliser l'épidémie de gastroentérite hivernale au Royaume Uni, mais sans prise en compte de la voie alimentaire, ni prise en compte de différences lié au génogroupe de norovirus impliqué (Simmons *et al.*, 2013). Or curieusement la répartition des génogroupes n'est pas la même si on s'intéresse aux TIAC associées aux coquillages, privilégiant GI et GIII ou si on s'intéresse aux épidémies inter-humaines, privilégiant GII, en particulier GII.4 pour les dernières années (Matthews *et al.*, 2012). La modélisation sera l'opportunité de tester, si au regard des connaissances acquises il est possible d'expliquer ces différences. Ce travail se résume en deux étapes, la première visant à établir le risque alimentaire associé à un niveau de contamination donné des aliments, la seconde visant à insérer le risque alimentaire dans un modèle dynamique décrivant le cycle orofécal complet dans une population côtière.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le risque alimentaire dépend de la consommation, du niveau de contamination des produits et de la dose-réponse. La consommation d'huîtres est inégalement répartie dans l'espace et le temps. Les données de consommation sont issues de la combinaison de trois bases de données existantes (CALIPSO, INCA, données OFIMER) (Thébault, 2013). La consommation d'huîtres est plus forte en région côtière et plus forte au moment des fêtes de fin d'année, voir pendant les weekends. Une dose-réponse sur des volontaires humains, à partir de virus dilué dans de l'eau, pour le génogroupe GI, était publiée (Teunis *et al.*, 2008). Mais la disponibilité de données de TIAC, établies en France et liées à la contamination d'huîtres, mesurées par une quantification par Real-Time RT-PCR, avec, suivant les cas, une contamination en GI, GII (ou les deux ensembles) permettait d'évaluer une dose réponse pour GI et GII, ce qui n'avait jamais été fait pour GII.4 impliqués dans les épidémies inter-humaines hivernales. Les données de quatre TIAC déjà publiées ont été utilisées (Le Guyader *et al.*, 2003 ; 2006 ; 2008 ; 2010). L'estimation des paramètres de dose réponse devait prendre en compte différentes contraintes : une possible différence d'infectiosité entre GI et GII, et une possible différence d'infectiosité entre des personnes possédant un statut sécréteur ou pas. Le statut sécréteur, mesuré dans la salive avait déjà été associé à une plus grande susceptibilité vis-à-vis des norovirus (Lindesmith *et al.*, 2003). L'hétérogénéité des données disponibles nous a amené à effectuer l'ajustement du modèle de dose-réponse par inférence bayésienne. L'espérance de la probabilité d'infection avec du virus infectieux est liée linéairement au statut sécréteur et au génogroupe. Les distributions *a priori* ont été choisies de façon à être non informatives, sauf pour l'estimation de la probabilité d'être sécréteur, établi à partir de données françaises publiées (Marionneau et

al., 2005). Les hypothèses du modèle étaient par ailleurs définies comme pour la plupart des relations dose-réponse établies microbiologie : absence de seuil, indépendance d'action des pathogènes entre eux, variabilité de la relation hôte-pathogène, effet de la dose sur le risque d'infection et de maladie (Teunis *et al.*, 1999). Les détails de la méthode ont été récemment publiés (Thébault *et al.*, 2013a).

La contamination des coquillages est liée à la contamination environnementale, elle-même liée à la dynamique de l'épidémie dans la population humaine. L'ensemble du système décrit est donné dans la **figure 1**. Afin de relier le modèle à des situations rencontrées, l'historique des événements suit globalement celui rencontré en 2006 sur l'étang de Thau (ANSES, 2011). En hiver, alors que l'épidémie démarre, de fortes pluies déclenchent des rejets d'eau non traitées dans l'étang, qui contaminent les productions conchylicoles. Différentes mesures de gestion s'ensuivent, avec des foyers de TIAC observés. Le modèle testé prend en compte, dans un tel contexte l'effet de mesures de gestion sur une épidémie démarrante avec quelques cas de norovirus de type GI et GII, à l'origine d'une épidémie hiver-

nale, pour une population côtière composée à 50% de consommateurs et de non consommateurs d'huîtres, pour un total de 2000 individus. Un certain nombre de paramètres environnementaux ont été définis de façon théoriques, comme l'abattement de la station de traitement des rejets et le niveau de dilution entre les selles brutes, la station d'épuration, et l'environnement marin conchylicole (Thébault, 2013 b). Par contre la concentration dans les huîtres, à partir de la concentration théorique de l'eau de mer, a été établie à partir de données publiées et est plus forte pour GI et GII (Maalouf *et al.*, 2010). L'excrétion de norovirus dans les selles de personnes infectées s'appuie aussi sur des données publiées, avec de plus forts niveaux de contamination pour GII que pour GI (Chan *et al.*, 2006). Les personnes peuvent être infectées par voie alimentaire (résumée ici par ingestion d'huîtres potentiellement contaminées) ou par contact avec une personne infectée. Les paramètres de transmission interhumaine ont été choisis de façon empirique, avec une date de pic depuis le début et une durée globale compatibles avec des observations d'épidémie hivernale locales (sentiweb, 2012). Le modèle choisi est de type

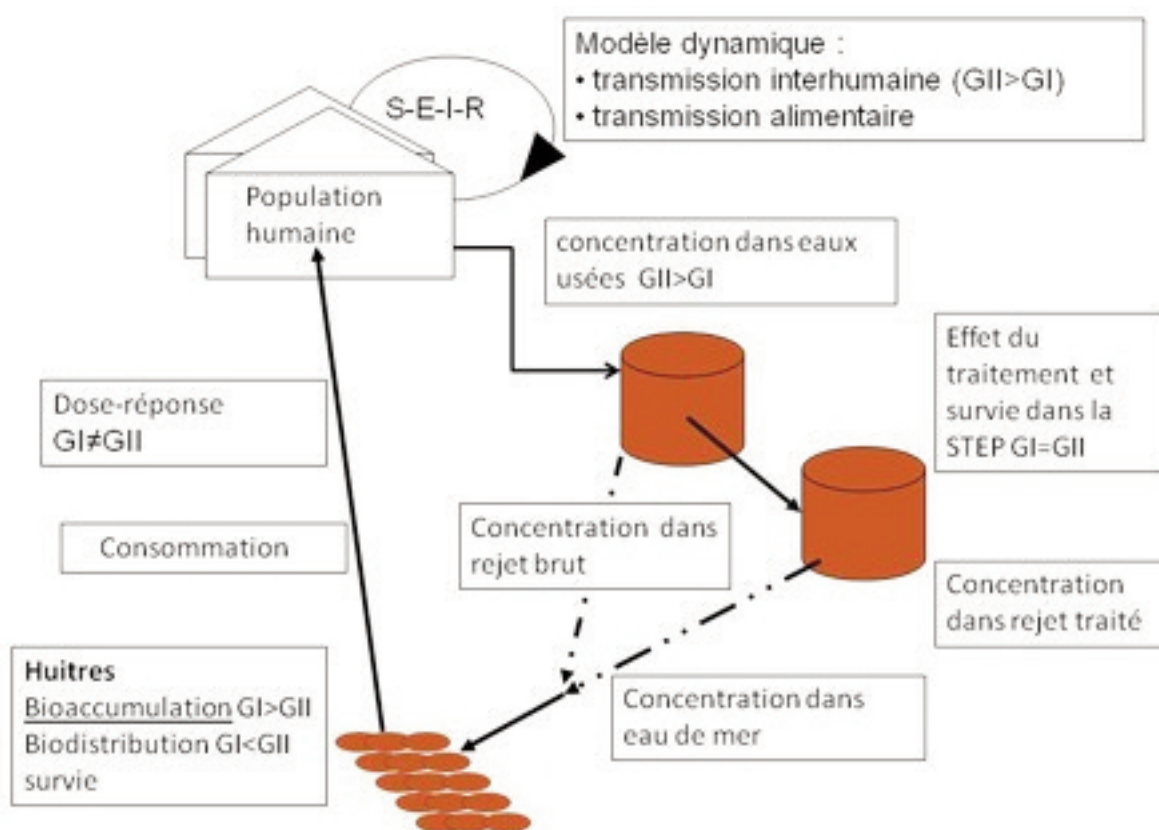


Figure 1 : description du modèle dynamique global, le système évoluant au cours du temps
S : susceptible, E : infecté, I : infectieux, R : immunisé, STEP : STation Epuration Eaux Usées

probabiliste, compartimental, utilisant l'algorithme de Gillespie. Un individu passe par plusieurs états, passant de Susceptible (S), à Infecté (E), puis Infectieux (I), puis Immunisé (R) (modèle de type SEIR) pendant la durée de l'épidémie vis-à-vis du Génogroupe concerné. La même structure a été récemment proposée pour décrire une épidémie à Norovirus en Angleterre (Simmons *et al.*, 2013 ; Thébault, 2013b).

RÉSULTATS

Pour les résultats de la dose-réponse, les résultats montrent une très forte infectiosité des deux génogroupes pour les individus sécréteurs. Pour les sécréteurs, le risque d'avoir 50% de la population malade (DI50) est liée en médiane à 32 copies pour GI et à 5 copies pour GII. Le nombre de copie exprimé ci-dessus est non corrigé du rendement d'extraction, qui est en moyenne supérieur à 13%. Il n'a pas été possible de démontrer une différence entre GI et GII mais, par contre, la différence entre sécréteur et non sécréteur est extrêmement importante.

Pour les non-sécréteurs, les estimations d'infectiosité à dose égales chutent fortement d'un facteur 100 à 1000. Comme l'unité de contamination est mesurée en génomes, l'infectiosité associée au génome est élevée quand mesurée dans les coquillages de ces TIAC. Pour le modèle dynamique global, la voie alimentaire peut augmenter le nombre de cas total, sur les consommateurs et les non consommateurs. La **figure 2** repré-

sente les résultats obtenus avec, initialement 5 individus contaminés par GI, la **figure 3** par GII. Les paramètres pris en compte, et basés sur des données publiées de différences entre GI et GII, montrent que la voie alimentaire par ingestion d'huitres contaminées favorisent des cas humains à GI vis-à-vis de GII.

DISCUSSION

Pour les résultats de la dose-réponse, les résultats obtenus sur GI sont cohérents avec ceux menés au cours de l'étude sur volontaire. Les résultats de GI et GII montrent la très forte infectiosité des norovirus GI et GII (Teunis *et al.*, 2008). L'estimation des risques de maladie vis-à-vis d'une dose donnée montre cependant de larges intervalles de confiance à 95%. Cette imprécision, ou incertitude est liée au peu d'information disponible au final dans les cinq TIAC étudiées. Dans l'avenir, cette imprécision pourrait être réduite, si davantage de données étaient rendue disponibles.

Le modèle dynamique prend en compte deux modes de transmission, la voie alimentaire et la voie inter-humaine. Il s'agit ici de la première modélisation des norovirus dans un milieu ouvert avec deux voies de transmission. La voie alimentaire a ici été traitée par une approche d'appréciation quantitative des risques classique, et non de façon simplifiée comme dans la plupart des autres modèles de ce type. De ce fait, il est possible d'espérer une estimation plausible du nombre de cas obtenu par vie

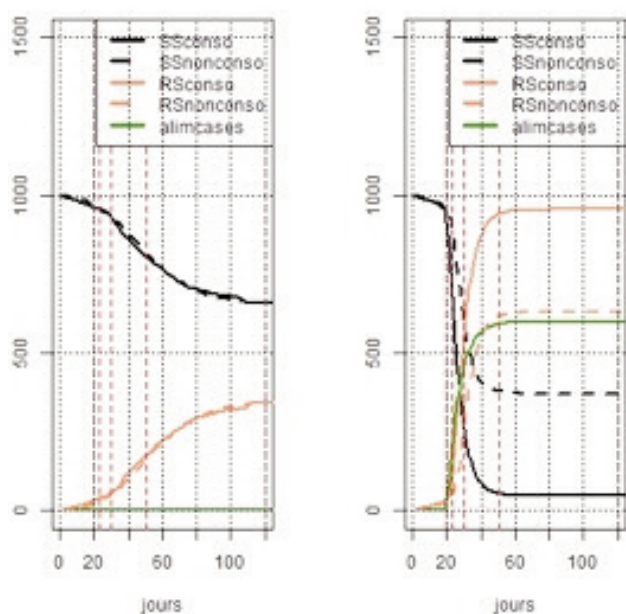


Figure 2 : moyenne théorique de l'évolution au cours du temps du nombre de cas liés au génogroupe GI, avec un rejet eau brute entre le 20^{ème} et 23^{ème} jour. A TO 5 personnes infectés, 1000 consommateurs, 1000 non consommateurs. Figure à gauche pas de contamination d'huitres, Figure à droite contamination des huitres. Légende : SSconso : consommateurs d'huitres sensibles, SSnonconso : non consommateurs d'huitres sensibles ; RS conso : consommateurs ayant été malades par GI, RS non conso : non consommateurs ayant été malades par GI, alimcases : cas d'origine alimentaire.

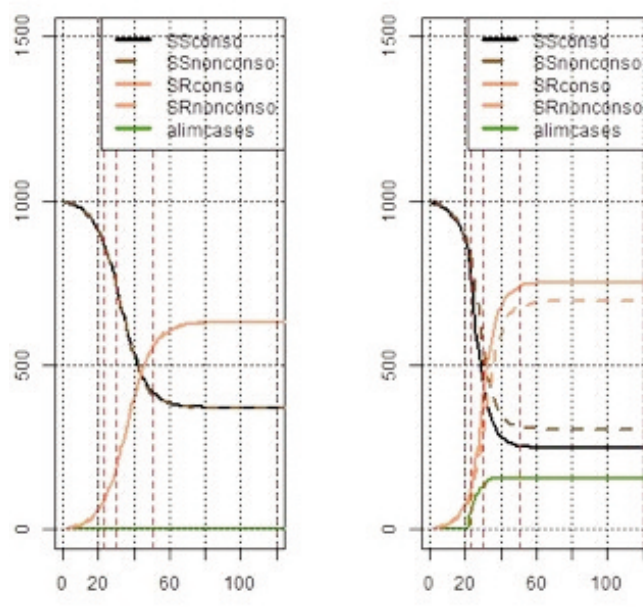


Figure 3 : moyenne de l'évolution au cours du temps du nombre de cas liés au génogroupe GII, avec un rejet eau brute entre le 20^{ème} et 23^{ème} jour. A TO 5 personnes infectés par GII, 1000 consommateurs, 1000 non consommateurs. A gauche pas de contamination d'huitres, à droite contamination des huitres. Légende SSconso : consommateurs d'huitres sensibles, SSnonconso : non consommateurs d'huitres sensibles ; SR conso : consommateurs ayant été malades par GII, SR nonconso : non consommateurs d'huitres ayant été malades par GII, alimcases : cas d'origine alimentaire.

alimentaire. La voie alimentaire joue bien un rôle, même en cas d'épidémie, sur le nombre total d'individus touchés chez les consommateurs et les non consommateurs. La précocité de mise en œuvre de mesures de fermetures, dès que le risque de contamination est avéré est importante pour limiter cet impact négatif. La durée doit tenir compte de la demi-vie du virus dans les coquillages. Les premiers résultats de la modélisation sont en accord avec les recommandations de l'ANSES (ANSES, 2011). D'autres travaux menés sur le virus de l'Hépatite A, aux mêmes mode de transmission ont montré qu'une mesure de surveillance et de fermeture serait toujours moins efficace qu'une mesure prise en amont, évitant la contamination de la zone conchylicole (Thébault *et al.*, 2012 ; Thébault, 2013). Ce travail peut être aisément extrapolé au cas des norovirus.

Un certain nombre d'aspects de ce travail de modélisation restent théoriques, comme le pourcentage de consommateurs, les

facteurs de dilution et d'abattement lié au traitement, mais surtout les paramètres de transmission interhumaine et d'immunité. Les valeurs obtenues sont donc théoriques. Un ajustement des paramètres aux données observées ou à des connaissances établies sur l'immunité des norovirus permettraient d'obtenir des valeurs plus réalistes, même si la tendance (plus grand nombre de cas avec ajout d'une voie de transmission supplémentaire) peut être considérée comme robuste. Il est intéressant de constater, qu'au regard des données acquises, mise en cohérence dans la modélisation, on peut retrouver une tendance établie sur des données épidémiologiques, à savoir une fréquence inhabituelle d'autres génogroupes que le génogroupe II dans les TIAC humaines. La modélisation permet de s'assurer que les mécanismes observés sur un ou deux maillons du système permettraient de confirmer des observations menées à d'autres endroits, par d'autres approches, et de participer à la confirmation d'un mécanisme causal.

REMERCIEMENTS

Remerciement à Jacques Le Pendu (INSERM), pour sa participation au travail de dose-réponse, remerciements à Nawel Bemrah et Véronique Sirot de l'ANSES, au groupe de travail de l'avis de l'ANSES du 10 février 2011 : Véronique VAILLANT, Jean CARRE, Jean-Claude LE SAUX, Monique POMMEPUY, remerciements au soutien financier de l'ANR COQENPATH.

BIBLIOGRAPHIE

- Ajelli M, Iannelli M, Manfredi P, Ciofi degli Atti ML. Basic mathematical models for the temporal dynamics of HAV in medium-endemicity Italian areas. (2008) *Vaccine* 26: 1697-1707.
- ANSES. Avis de l'ANSES du 10 février 2011 relatif à une évaluation du risque lié à la réouverture d'une zone conchylicole fermée pour cause de présence avérée de calicivirus (norovirus et sapovirus) dans les coquillages vivants. Paris (2011). Web access link: http://www.afssa.fr/Documents/MIC2011sa002_2.pdf. Accessed 11 May 2011.
- Chan, M. C., J. J. Sung, Lam, R. K., Chan, P. K., Lee, N. L., Lai, R. W., Leung, W. K. (2006). "Fecal viral load and norovirus-associated gastroenteritis." *Emerg Infect Dis* 12(8): 1278-1280.
- EFSA. Scientific opinion on an update on the present knowledge on the occurrence and control to foodborne viruses. (2011) *EFSA Journal* 9: 1-96. Web access link: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2190.pdf>. Last accessed July 2012.
- Eisenberg JN, Soller JA, Scott J, Eisenberg DM, Colford JM, Jr. A dynamic model to assess microbial health risks associated with beneficial uses of biosolids. (2004) *Risk Anal.* 24:221-36.
- InVS. Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France (2004). Saint Maurice. Web access link: http://www.invs.sante.fr/publications/2004/inf_origine_alimentaire/inf_origine_alimentaire.pdf. Last accessed July 2012.
- Keeling MJ and Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press city. (2007)
- Le Guyader FS, Neill FH, Dubois E, Bon F, Loisy F, Kohli E, Pommepey M, Atmar RL. A semiquantitative approach to estimate Norwalk-like virus contamination of oysters implicated in an outbreak. (2003) *Int J Food Microbiol.* 87:107-12.
- Le Guyader FS, Bon F, DeMedici D, Parnaudeau S, Bertone A, Crudeli S, Doyle A, Zidane M, Suffredini E, Kohli E, Maddalo F, Monini M, Gallay A, Pommepey M, Pothier P, Ruggeri FM. Detection of multiple noroviruses associated with an international gastroenteritis outbreak linked to oyster consumption. (2006) *J Clin Microbiol.* 44: 3878-82.
- Le Guyader FS, Le Saux J-C, Ambert-Balay K, Krol J, Serais O, Parnaudeau S, Giraudon H, Delmas G, Pommepey M, Pothier P, Atmar RL. Aichi virus, norovirus, astrovirus, enterovirus, and rotavirus involved in clinical cases from a French oyster-related gastroenteritis outbreak. (2008) *J Clin Microbiol.* 46: 4011-7.
- Le Guyader FS, Krol J, Ambert-Balay K, Ruvoen-Clouet N, Desaubliaux B, Parnaudeau S, Le Saux J-C, Ponge A, Pothier P, Atmar RL, Le Pendu J. Comprehensive analysis of a norovirus-associated gastroenteritis outbreak, from the environment to the consumer. (2010) *J Clin Microbiol.* 48: 915-20.
- Lindesmith LC, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, Le Pendu J, Baric R. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. (2003) *Nat Med* 9: 548-53.
- Longini IM, Jr, Nizam A, Ali M, Yunus M, Shenvi N, Clemens JD. Controlling endemic cholera with oral vaccines. (2007) *PLoS Med.* 4:e336.
- Maalouf H, Zakhour M, Le Pendu J, Le Saux JC, Atmar RL, Le Guyader FS. Distribution in tissue and seasonal variation of norovirus genogroup I and II ligands in oysters. (2010). *Appl Environ Microbiol.* 76: 5621-30.

- Marionneau S, F. Airaud, N.V. Bovin, J. Le Pendu, N. Ruvoen-Clouet, Influence of the combined ABO, FUT2, and FUT3 polymorphism on susceptibility to Norwalk virus attachment. (2005) *J Infect Dis.* 192: 1071-7.
- Matthews JE, Dickey BW, Miller RD, Felzer JR, Dawson BP, Lee AS, et al. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. (2012) *Epidemiol Infect.* 140: 1161-72.
- Ranta J, Hovi T, Arjas E. Poliovirus surveillance by examining sewage water specimens : studies on detection probability using simulations models (2001) *Risk Anal.* 21: 1087-96
- Sentiweb. Données du Réseau sentinelles (INSERM, UPMC, INVS). Web access link :<http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>, Last access July 2012
- Simmons, K., Gambhir, M., Leon, J., Lopman, B I. (2013). Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 19(8): 1260-1267.
- Teunis PFM, Nagelkerke NJD, Haas CN. Dose Response models for infectious gastroenteritis. (1999) *Risk Anal.* 19:1251-9.
- Teunis PFM, Moe CL, Liu P, Miller SE, Lindesmith L, Baric RS, Le Pendu J, Calderon RL. Norwalk virus: how infectious is it? (2008) *J Med Virol.* 80: 1468-76
- Thebault A, Le Saux JC, Pommepuy M, Le Guyader S, Lailler R, Denis JB. Quantitative approach of risk management strategies for hepatitis A virus-contaminated oyster production areas. (2012) *J Food Prot.* 75:1249-57.
- Thebault, A., P. F. Teunis, et al. (2013 a). "Infectivity of GI and GII noroviruses established from oyster related outbreaks." *Epidemics* 5(2): 98-110.
- Thebault, A. Modélisations probabilistes du risque d'infection virale associé à la consommation d'aliments contaminés: impact pour la santé publique de la contamination d'huîtres par Norovirus ou par le virus de l'hépatite A. Thèse de Doctorat, Paris : Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, AgroParisTech. 2013 b. Thèse de Doctorat: 198 p.
- Vaillant V, Jourdan-Da Silva N, Quilici M-L, Couturier E, Le Guyader FS, Delmas G, Le Saux JC. Surveillance des risques biologiques liés à la consommation de coquillages. (2012) *Bull. Epid. Hebd.* HS: 34-41.