

Vacciner contre le rotavirus ?

par le Dr Patrick Trefois*

Dans notre pratique quotidienne, nous sommes régulièrement confrontés au problème des infections à rotavirus chez nos petits patients. Un vaccin est actuellement disponible. Faut-il vacciner contre le rotavirus, qui, comment, et pourquoi telles sont les questions auxquelles cet article répond.

Le rotavirus est l'agent infectieux le plus fréquemment impliqué dans les diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant.

Le rotavirus est extrêmement contagieux : la transmission est féco-orale. En phase aiguë, on dénombre 10^{10} à 10^{11} particules infectieuses par gramme de selles alors qu'une charge infectieuse de 10^1 est suffisante pour déclencher la maladie. En présence d'un cas, on estime qu'une diarrhée survient chez $\pm 70\%$ des contacts familiaux âgés de moins de 3 ans et chez $\pm 25\%$ de ceux âgés de 18 ans et plus. Le virus peut être présent dans les selles des enfants infectés déjà 4 jours avant l'installation des symptômes, et jusqu'à plusieurs semaines après. Le virus, résistant, survit plusieurs jours sur une surface solide et plusieurs heures sur la peau. Les mains contaminées sont le vecteur de contamination le plus courant, mais également les contacts directs et le partage de jouets et de boissons entre jeunes enfants.

L'incidence de l'infection à rotavirus est similaire dans les pays en développement et dans les pays industrialisés. L'amélioration du niveau de vie et d'hygiène ne permet donc pas un contrôle de la transmission de la maladie. On estime qu'à l'âge de 4-5 ans, pratiquement tous les enfants ont présenté un épisode de gastro-entérite à rotavirus. Une étude récente évalue l'incidence annuelle en Europe à 15 250/100 000 enfants de moins de 5 ans. En Belgique, chaque année, plus de 6 000 enfants seraient hospitalisés en raison d'une gastro-entérite à rotavirus.

Le pic d'incidence dans les pays industrialisés se situe entre les âges de 6 et de 24 mois, avec une préférence saisonnière pour l'hiver (janvier à mars). Le premier épisode est le plus symptomatique, les réinfections sont moins sévères. Les complications habituelles sont les déshydratations et les hospitalisations ; la létalité est très faible.

Par contre, dans les pays en développement (surtout en Afrique subsaharienne, en Amérique latine et dans la péninsule indienne), on évalue que les infections à rotavirus sont responsables quotidiennement du décès de plus de 1 000 enfants âgés de moins de 5 ans.

CLINIQUE

Les rotavirus infectent les cellules épithéliales, du duodénum et des villosités de la partie supérieure de l'intestin grêle. La mort de ces cellules et l'atrophie consécutives des villosités entraînent une sécrétion d'eau et d'électrolytes. Ces diarrhées sont précédées ou accompagnées généralement de vomissements et de fièvre. Chez un enfant en bon état nutritionnel, l'évolution de la diarrhée est limitée dans le temps et l'évolution généralement favorable. Le risque est l'apparition d'une déshydratation majeure mettant en jeu la vie de l'enfant. Une surveillance attentive est donc indispensable. Le traitement consiste en une réhydratation rapide et intensive, à l'aide de solutions orales adaptées ; une réhydratation par voie intraveineuse est parfois nécessaire.

On estime qu'après deux infections naturelles à rotavirus, 75 % des enfants sont protégés contre une infection légère et 100 % contre une infection sévère.

LE VIRUS

Le rotavirus est constitué d'une double hélice à ARN entourée de capsides.

Les protéines de la capsid externe déterminent le sérototype du rotavirus : la protéine virale G (nommée aussi VP7) et la protéine virale P (VP4). On distingue des sous-groupes, toujours selon la protéine G (14 sérotypes de G1 à G14) ou selon la protéine P (huit sérotypes de P1 à P8). Ces protéines G et P induisent la production d'anticorps neutralisants qui jouent un rôle dans la protection. Pour la compréhension, on peut grossièrement établir un parallèle avec le virus de l'Influenza, également décrit par ses protéines de surface (H = hémagglutinine et N = neuraminidase).

Les rotavirus sont classés aussi en groupes selon la protéine virale VP6, contenue dans la capsid interne. Sept groupes ont été identifiés (de A à G), mais seuls les A, B et C infectent l'homme. Le groupe A est en outre responsable de la plupart des infections pédiatriques.

Dans les pays industrialisés, des souches prédominent : G1P[8], G4P[8], G2P[4] et G3P[8]. D'autres sérotypes circulent aussi et le G9 émerge au cours des dernières années comme un pathogène important, tant dans les pays industrialisés qu'en développement.

* Médecin généraliste
Commission « vaccination »
de l'Institut de Médecine
Préventive de la SSMG

ABSTRACT

Rotavirus is a common pathogen which is responsible for complications that lead to hospitalization of the affected children but rarely for mortality, at least in our industrialized countries. After a review of epidemiology and symptoms of the infection, this paper presents the available vaccines against rotavirus, the way to administer it and arguments for this vaccination in Belgium.

Keywords: rotavirus, vaccine, acute diarrhea.

RÉSUMÉ

Le rotavirus est une affection fréquente, responsable de complications nécessitant l'hospitalisation des enfants atteints mais dont la létalité est faible dans nos pays industrialisés. Après avoir revu l'épidémiologie et la clinique de l'affection, l'article présente les vaccins disponibles contre le rotavirus, les modalités de vaccination de même qu'une réflexion sur l'intérêt de cette vaccination dans notre pays.

Mots clefs: rotavirus, vaccin, diarrhée aiguë.

LES VACCINS DISPONIBLES

En 1998, un vaccin avait été introduit aux États-Unis (Rotashield®); il avait été retiré en juillet 1999 suite à une association à de rares cas d'invagination intestinale (1 cas/10000 doses).

Deux nouveaux vaccins vont être commercialisés dans notre pays : le RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD) et le Rotarix® (Glaxo-SmithKline).

À noter d'emblée : la vaccination complète d'un enfant doit être faite avec le même vaccin.

Le RotaTeq®^(a) est un vaccin vivant atténue pentavalent, basé sur des souches bovine et humaines de rotavirus (G1, G2, G3, G4 et P1[8]). Dans les études cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de type G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] et G9P1[8]. C'est un vaccin oral prêt à l'emploi qui se donne en 3 doses, avec un intervalle de 4 semaines minimum entre chaque dose. La première administration peut se faire dès l'âge de 6 semaines (et au plus tard à 12 semaines) et la 3^e doit être administrée avant 26 semaines (de préférence avant 20-22 semaines). Ce vaccin a notamment été testé dans une étude randomisée en double aveugle (vaccin versus placebo) menée dans 11 pays (plus de 30 000 enfants dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo). Après la 3^e dose, l'efficacité du RotaTeq™, durant la première saison infectieuse suivant la vaccination, atteignait 98 % contre les gastro-entérites à rotavirus G1 à G4 sévères et 74 % contre les gastro-entérites à rotavirus G1 à G4 de quelque gravité que ce soit. Lors de la deuxième saison infectieuse suivant la vaccination, l'efficacité était de 88 % et 62,6 % contre respectivement, les gastro-entérites à rotavirus G1 à G4 sévères et de quelque gravité que ce soit. Le vaccin réduit de 94 % les hospitalisations et le recours aux départements d'urgences pour les gastro-entérites dues aux rotavirus G1 à G4.

Le Rotarix® est dérivé d'une souche humaine atténuee monovalente G1P[8]. Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de sérotypes G1P[8], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. C'est un vaccin vivant atténue, oral lyophilisé à reconstituer. Il est administré en deux doses à minimum 4 semaines d'intervalle. La première dose peut être donnée dès l'âge de 6 semaines. Les deux doses doivent être administrées avant l'âge de 24 semaines (de préférence avant 16 semaines).

Ce vaccin a été évalué dans plusieurs études. L'efficacité du Rotarix® après la 2^e dose, mesurée durant la première saison épidémique suivant la vaccination dans une étude pilote finlandaise, était de ± 73 % contre toutes les diarrhées à rotavirus et de ± 90 % contre les

diarrhées sévères. Ces chiffres ont été confirmés par une large étude multicentrique ; la protection était de 85 % pour les hospitalisations et selon les sérotypes variait de 92 % (G1P[8]) à 87 % (G4P[8], G3P[8] et G9P[8]).

Les essais ont montré pour les deux vaccins une très bonne tolérance. Une attention particulière a été portée à l'incidence d'invagination intestinale, qui n'est pas augmentée chez les enfants vaccinés.

EN PRATIQUE

Le schéma de vaccination qui sera très probablement retenu par le Conseil Supérieur d'Hygiène (CSH) sera une administration de 2 doses aux âges de 2 et 3 mois pour le Rotarix® ou de trois doses aux âges de 2, 3 et 4 mois pour le RotaTeq®.

Actuellement, n'est disponible en Belgique que le Rotarix® au prix de 75,71 € la dose.

Les deux vaccins peuvent être administrés simultanément avec les vaccins du calendrier vaccinal recommandé (diphthérie, tétanos, Pertussis, poliomyélite, Hib et hépatite B) ainsi qu'avec le vaccin heptavalent contre le pneumocoque, sans augmentation de leur réactogénérité ou baisse de leur immunogénicité.

Les contre-indications dont il faut tenir compte sont principalement l'hypersensibilité à un des constituants, une réaction lors d'une administration antérieure d'un vaccin contre le rotavirus, des antécédents d'invagination intestinale ou la présence de malformations du tractus gastro-intestinal y prédisposant, l'immunodéficience connue ou suspectée, la séropositivité HIV.

La vaccination sera post-posée chez les enfants présentant une affection sévère fébrile et en présence de diarrhées ou de vomissements. En cas de régurgitation après l'administration du vaccin, une nouvelle dose peut être administrée.

REFLEXIONS

En l'absence de groupes à risque particulier, l'ensemble des nourrissons est concerné par cette vaccination.

Faut-il dès maintenant vacciner tous les nourrissons ?

La réponse à cette question devrait prendre en compte :

- le fait que l'infection est extrêmement répandue, entraîne une morbidité significative, mais est très peu létale dans les pays européens ;
- le coût socio-économique important (mais encore mal chiffré) lié à un recours important aux structures de soins (consultations, hospitalisations, traitements médicamenteux) ;
- l'absentéisme parental au travail ;
- le coût de la vaccination (± 150 euros) actuellement totalement à charge des parents. Le vaccin sera prochainement remboursé en catégorie B.

(a) À la date de rédaction de cet article (mai 2006), ce vaccin est en cours de procédure d'enregistrement à l'EMEA et nous ne disposons pas encore de la notice européenne officielle.

Dans ce contexte, le médecin devrait informer les parents des bénéfices et limites de la vaccination et les accompagner dans un choix éclairé tenant compte de leur réalité socio-économique.

Le recul du suivi par les études cliniques est encore limité. Des données complémentaires devront établir la durée de la protection conférée par ces vaccins. Les variations naturelles d'incidence des divers sérotypes et l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie pourraient influencer l'efficacité de chacun des vaccins (plus spécifiquement celle du RotaTeq®). Ces éléments doivent être étudiés et suivis dans des études menées sur plusieurs années. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. R.J. Glass, J.S. Bressee, U. Parashar, R. Turcios, T. Fischer, B. Jiang, M.A. Widdowson, J. Gentsch. Rotavirus vaccines: past, present, and future. Table ronde: diarrhées virales. *Archives de pédiatrie* 2005; **12**: 844-7.
2. Sorianò-Gabarró M, Mrukowitz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; **25**: S7-11.
3. Timo Vezikari et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; **354**: 23-33.
4. Timo Vezikari et al. Efficacy of RIX4414 Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Finnish Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: 937-43.
5. De Vos, T. Vezikari et al. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: S179-82.
6. Bélen Salinas et al. Evaluation of Safety, Immunogenicity and Efficacy of an Attenuated Rotavirus Vaccine, RIX4414. A randomised Placebo-controlled Trial in Latin American Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**: 807-16.
7. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 11-22.
8. H. Fred Clark, Paul A. Offit. Vaccines for Rotavirus Gastroenteritis Universally Needed for Infants. *Pediatric Annals* 2004; **33**: 537-43.
9. B. Swennen, J. Lévy. La prévention vaccinale des infections à Rotavirus. RMB. Article à paraître.

DANS LA PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

- 1. L'objectif prioritaire d'un vaccin contre le rotavirus est de donner une protection contre les formes sévères de gastro-entérite liées à ce virus.**
- 2. Dans l'état actuel des données, on peut considérer que les deux vaccins mis sur le marché ont un profil d'efficacité, de tolérance et de sécurité proche.**
- 3. On peut adopter comme calendrier une administration de 2 doses aux âges de 2 et 3 mois pour le Rotarix® ou de 3 doses aux âges de 2, 3 et 4 mois pour le RotaTeq®.**
- 4. L'administration doit être faite simultanément aux autres vaccins recommandés aux mêmes âges.**
- 5. Conformément aux notices, la vaccination doit être réalisée avant l'âge de 6 mois. Aucune dose ne sera donnée après cet âge.**
- 6. Le coût de la vaccination sera de ± 150 euros, sans prise en charge actuellement par les autorités de santé. Le vaccin sera prochainement remboursé en catégorie B. Dans ce contexte, le médecin généraliste devrait présenter la possibilité de la vaccination aux parents, en expliquant les avantages potentiels et les limites.**
- 7. La vaccination (comme pour tout vaccin vivant atténue) sera évitée chez les patients présentant une déficience immunitaire.**

La Rédaction