

Cours International Francophone de Vaccinologie

Diplôme Universitaire de Vaccinologie

2011-2012

Vaccination rotavirus:
Généralités et cas particulier
de la vaccination rotavirus chez le
nouveau-né

Présenté par
Cécile EYMIN

JURY

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr JL Koeck Pr R Migliani Pr P Saliou Pr R Teyssou

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	6
II. DONNEES GENERALES SUR L'INFECTION AU ROTAVIRUS.....	7
II.1 La structure du virus	7
II.2 La classification des rotavirus.....	8
II.3 La physiopathologie	10
II.3.1 La transmission du virus	10
II.3.2 Les mécanismes des gastro-entérites à rotavirus.....	10
II.3.3 Les complications des gastro-entérites à rotavirus.....	11
II.3.4 Les traitements des gastro-entérites à rotavirus	12
II.3.5 Diagnostic des gastro-entérites à rotavirus:	12
II.4 La réponse immunitaire conférée par infection naturelle:.....	12
II.5 Epidémiologie	13
II.5.1 Poids des infections à rotavirus	13
II.5.2 Epidémiologie des souches RV.....	16
II.5.3 Infections nosocomiales	17
III. DONNEES GENERALES SUR LES VACCINS ROTAVIRUS ACTUELS	18
III.1 Les vaccins disponibles	18
III.2 Réponse immunitaire conférée par les vaccins rotavirus.....	19
III.3 Efficacité des vaccins rotavirus.....	19
III.3.1 Efficacité du vaccin RotaTeq®	20
III.3.2 Efficacité du vaccin Rotarix®.....	21
III.3.3 Efficacité des vaccins rotavirus dans les pays avec une forte mortalité des enfants de moins de 5 ans	22
III.4 Tolérance des vaccins rotavirus	24
III.4.1 Invagination intestinale	24
III.4.2 Excrétion de la souche virale	25
III.5 Impact de la vaccination	26
IV. LA VACCINATION ROTAVIRUS CHEZ LE NOUVEAU-NE	27
IV.1 Intérêt de la vaccination rotavirus chez le nouveau-né	27
IV.2 Essais cliniques conduits chez les nouveau-nés.....	28
IV.3 Impact de l'immunité maternelle sur la vaccination RV.....	29
IV.4 Discussion.....	30
V. CONCLUSION GENERALE	32
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	33

ABREVIATIONS

ARN	Acide ribonucléique
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunizations
GE	Gastro-entérite
GEA	Gastro-entérite aigüe
GE RV	Gastro-entérite à rotavirus
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
PNS	Protéine non spécifique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
REST	Rotavirus Efficacy and Safety Trial
RV	rotavirus
VP	Viral Protein

RESUME

Rotavirus (RV) est la principale cause des gastro-entérites (GE) aiguës chez l'enfant de moins de 5 ans avec la plus forte incidence entre l'âge de 6 à 23 mois. Au niveau mondial, les diarrhées associées aux infections à RV sont responsables de 453 000 décès chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Plusieurs types de souches RV co-circulent à travers le monde et varient entre les régions et d'une année sur l'autre. Actuellement les 5 sérotypes RV les plus communs sont G1P[8], G2P[4], G8P[8], G4P[8], G9P[8] et sont responsables de plus de 96% des GE associées au RV (GE RV). Les RVs sont transmis par les voies fécales et orales facilitant une transmission rapide et importante du virus. L'infection naturelle avec le virus réduit la fréquence des épisodes ultérieurs de GE RV et protège contre les formes sévères. Les symptômes associés à une GE RV sont les vomissements, la fièvre et une sévère déshydratation pouvant nécessiter un traitement par réhydratation intraveineuse.

En Europe même si les décès associés au RV sont rares, chaque année le poids des soins médicaux est très important avec un grand nombre de consultations chez le médecin et d'hospitalisations. Le coût sociétal incluant les coûts directs et indirects est d'environ 60 millions d'euros en fonction du pays et du système de santé.

Deux vaccins RV sont maintenant disponibles sur le marché et recommandés, le vaccin monovalent RV humain atténué (Rotarix®) et le vaccin pentavalent RV réassortant humain-bovin (RotaTeq®). Ces vaccins sont immunogéniques et bien tolérés néanmoins ils ont présenté une faible augmentation du risque de développer une invagination intestinale (1-2/100 000 enfants après la 1^{ère} dose de vaccin). Leur efficacité variait de 80% à 98% dans les pays industrialisés qui ont un faible taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de 39% à 77% dans les pays non-industrialisés qui ont un taux élevé de mortalité dans cette tranche d'âge.

Depuis l'introduction de la vaccination RV, le poids des GE RV a significativement diminué dans les pays qui ont implémenté cette vaccination dans leurs calendriers vaccinaux. Malgré une plus faible efficacité des vaccins RV dans les pays non-industrialisés, l'OMS a recommandé l'implémentation de la vaccination RV dans les programmes d'immunisation de ces pays. Démarrer la vaccination précocement à partir de la naissance pourrait être une alternative pour améliorer la couverture vaccinale dans ces pays et aussi diminuer le risque de développer une invagination intestinale avant le pic de l'incidence. Cependant l'immunité maternelle transmise par les mères à leurs enfants pourrait interférer avec la réponse vaccinale. Plusieurs études ont été réalisées sans démontrer définitivement un l'impact de cette l'immunité maternelle sur la réponse du vaccin.

SUMMARY

Rotavirus (RV) is the leading cause of severe acute gastroenteritis in infants < 5 years of age and worldwide with the highest incidence in children between 6 to 23 months of age. The diarrhoea attributable to RV infection resulted in 453 000 deaths in infant <5 years of age.

The range of RV strains cocirculating worldwide is diverse and varies between regions and year to year. At present 5 common serotypes of RV namely G1P[8], G2P[4], G8P[8], G4P[8], G9P[8] predominate and are responsible of more than 98% of gastroenteritis associated to RV (RV GE). RVs are most commonly transmitted via faecal / oral route leading a rapid and high transmission of the virus. Natural infection with RV reduces the frequency of subsequent episodes and protects against clinically significant RV disease. Subjects with RVGE are more likely to present with vomiting, severe dehydration and fever and to require intravenous rehydration therapy.

In Europe although RV seldom causes death, the greatest health care burden of RVGE is the large number of medical visits and hospitalisation annually. The societal cost (including direct and indirect) is approximate 60 millions of euros depending to countries and health care systems.

The two effective RV vaccines, a single-strain attenuated human RV vaccine (Rotarix®) and a multi- strain human-bovine reassortant RV vaccine (RotaTeq®) were immunogenic and well tolerated with a small increase risk of intussusception (IS) (about 1-2/ 100 000 infants after the 1st dose of the vaccine). Efficacy of both vaccines has ranged from 80% to 98% in middle- and upper-income countries with a low mortality rate in infants <5 years of age, and 39% to 77% in low-income countries with a high mortality rate in this infants' population. Both vaccines are now available and recommended for routine immunization and since the RV vaccination introduction the burden of RV GE has reduced significantly.

Despite the low efficacy of RV vaccines in low-income countries, WHO recommended the RV vaccination implementation in infant immunisation program of these countries. To start the RV vaccination early from birth would be one alternative to improve vaccination coverage and also decrease the risk to develop IS before its incidence pick. However the maternal immunity transmitted by the mothers to their children could interfere with the vaccine response. Some studies have been performed on the maternal immunity and the vaccine response without demonstrate definite conclusions.

I. INTRODUCTION

Le rotavirus (RV) est la première cause de gastro-entérites aiguës (GEA) chez l'enfant âgé de moins de 5 ans au niveau mondial. Il est responsable d'une mortalité élevée qui a été estimée en 2008 à environ 453 000 décès, soit un tiers des diarrhées de l'enfant. Alors que les décès causés par RV sont rares en Europe et autres pays industrialisés, environ 95% de ces décès sont survenus dans des pays à faible revenu [1].

De part la diversité des souches circulantes et du mode de transmission, le RV est très contagieux et les infections à RV évoluent en épidémies aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays à plus faible revenu comme l'Afrique et l'Asie.

En Europe et autres pays industrialisés le poids des GE RV est considérable en particulier au niveau des dépenses de santé, puisque les GE RV sont responsables de 35.4% à 63.3% des consultations dans les services d'urgences et de 53.0% et 68.9% des hospitalisations en période d'épidémie.

L'infection naturelle par le RV confère une protection contre les formes sévères des gastro-entérites associées à RV (GE RV) survenant ultérieurement au cours de l'enfance. Les vaccins RV ont été conçus pour imiter l'immunité naturelle induite par l'infection naturelle. Deux vaccins RV efficaces et bien tolérés sont actuellement disponibles et recommandés pour une immunisation en routine: le vaccin monovalent RV humain atténué (Rotarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) et le vaccin pentavalent RV réassortant humain-bovin (RotaTeq®, Merck and Company). L'efficacité de ces vaccins variait entre 80% et 98% dans les pays industrialisés et de 39% à 77% dans les pays à faible revenu et cette efficacité était prolongée au moins 3 ans après la vaccination [2]. Cependant, l'OMS continue à recommandé la vaccination en particulier dans ces pays où la mortalité causée par le RV est la plus élevée.

Plusieurs facteurs pourraient interférer sur l'efficacité des vaccins RV dans les pays à faible revenu et des recherches sont en cours pour améliorer cette efficacité. Elargir le schéma de vaccination et démarrer la vaccination dès la naissance a été envisagé comme une alternative.

Dans une première partie de ce mémoire, sera détaillé l'état actuel des connaissances sur les infections à RV, l'épidémiologie du virus et les vaccins RV actuellement recommandés. La seconde partie de ce mémoire portera sur une revue bibliographique des premières données obtenues sur la vaccination RV chez les nouveaux nés et des données actuelles de l'immunité maternelle sur la vaccination RV et son impact potentiel sur la réponse des vaccins RV.

II. DONNEES GENERALES SUR L'INFECTION AU ROTAVIRUS

II.1 La structure du virus

Le Rotavirus (RV) a été découvert en 1973 dans des biopsies intestinales et dans les faeces d'enfants souffrant d'une gastroentérite aigüe [3].

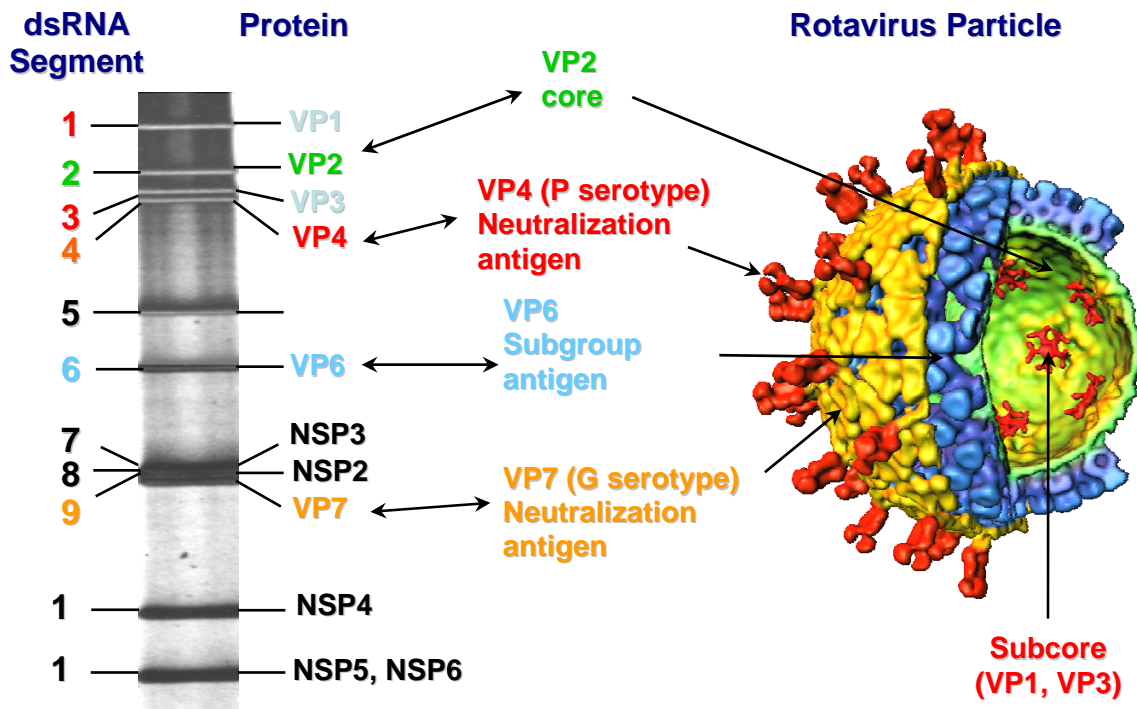
Le rotavirus appartient à la famille des Reoviridae.

Les rotavirus sont des particules icosahédrales non enveloppées mesurant 75nm et constituées de trois couches protéiques concentriques enfermant un génome de onze segments de double brin d'ARN. Chaque segment code pour un seul peptide permettant ainsi au virus d'exprimer 6 protéines virales structurales (VP1, 2, 3, 4, 6 et 7) et 5 protéines non-structurales (PNS 1, 2, 3, 4 et 5).

La couche protéique interne ou capsid interne est composée des protéines virales VP1, VP2 et VP3 qui sont associées avec le génome ARN. Ce cœur est entouré par la couche protéique moyenne ou capsid moyenne entièrement composée de la protéine virale VP6. Fortement antigénique VP6 est responsable de l'activité transcriptase. La couche protéique externe ou capsid externe est composée de deux protéines virales, VP7 qui est une couche de glycoprotéine dans laquelle sont enchâssées les épines de la protéine virale VP4. VP4 est sensible aux protéases. VP4 et VP7 sont la cible des anticorps neutralisants protecteurs sécrétés par l'hôte.

Les rotavirus ont des caractéristiques qui les rendent fortement pathogènes et très bien adaptés à leur hôte. RV appartiennent à un large groupe de pathogènes qui ne seront jamais éradiqués car ils ne génèrent pas d'immunité modérée et peuvent infecter les animaux.

Une représentation de l'ARN du RV et du rotavirus est présentée dans le schéma ci-dessous:



Reconstruction courtesy of B. V. V. Prasad, Baylor College of Medicine.
Prasad BVV, et al. 1996. Nature 382: 471-473.

II.2 La classification des rotavirus

Les RVs sont classifiés sérologiquement en groupes et sérotypes sur la base des spécificités antigéniques des capsides moyenne et externe. Le RV est subdivisé en 7 groupes ou sérogroupes antigéniques distincts (A à G) déterminés sur la base des propriétés antigéniques de la principale protéine structurale: VP6. Les groupes sont assez distincts génétiquement et ne sont pas capables de réassortiment entre groupes, par contre à l'intérieur d'un même groupe, les réassortiments sont possibles.

Les rotavirus appartenant aux groupes A, B et C sont responsables des infections chez l'homme, les bovins et les "porcins" alors que les rotavirus des groupes D, E, F et G ont été isolés uniquement chez les animaux et en particuliers chez les oiseaux [4]. Le séro groupe A est le plus communément associé aux diarrhées sévères endémiques chez les enfants [5].

Au niveau de l'épidémiologie, les virus appartenant à un séro groupe sont ensuite classifiés en sérotypes P et génotypes G qui sont définis par les 2 protéines de la capside externe: VP4 (sensible aux protéases, P types) et VP7 (glycoprotéine, G types). Ces 2 protéines antigéniques sont impliquées dans la neutralisation du virus car elles sont la cible des anticorps neutralisants.

Le sérotype G d'une souche virale peut être déterminé par des anticorps monoclonaux anti-VP7 sérotype-spécifique et identifié de manière très précise par l'analyse des séquences nucléotidiques du gène VP7. Il existe une forte conservation des séquences génétiques dans différentes régions du RV appartenant au même sérotype VP7 et une corrélation a été établie entre sérotype VP7 et génotype VP7. Ainsi peu de distinction est faite entre génotype et sérotype VP7 qui sont désignés communément par VP7 G types. Par contre il n'y a pas toujours de corrélation entre les génotypes et sérotypes VP4 des RV et ainsi VP4 P types sont désignés par le génotype et le sérotype: lorsque que P sérotype est connu, il est noté par son nombre et le P génotype est noté entre parenthèses immédiatement après le nombre du P sérotype. Lorsque que le P sérotype n'est pas connu seul le P génotype est noté mais toujours entre parenthèse. [4].

Exemple de nomenclature d'une souche RV: Souche rotavirus humaine Wa:

Le sérotype de cette souche humaine G1 P1A[8] est désigné par:

G1	P1A	[8]
G sérotype 1	P sérotype 1A	P génotype 8

Il est important de noter que les sérotypes P1A et 1B sont 2 sérotypes distincts et non des sous-types du sérotype P1 et que chaque sérotype P1A et P1B est associé respectivement avec le P génotype [8] et [4]. D'un point de vue épidémiologie, cette information est importante puisque P1A[8] et P1B[4] représentent le type P le plus commun identifié dans les souches RVs humaines. Le sérotype P1A[8] est en général trouvé en association avec les sérotypes G1, G2, G3, G4 et G9 alors que P1B[4] est souvent associé avec G2 [4].

Du fait de la nature segmentée de l'ARN du génome du RV, le virus est capable d'évoluer grâce à différents mécanismes (recombinaison génétique à l'intérieur d'une même souche virale, réassortiment ou échange de segments génétiques entre deux souches de RV (humain-humain ou animal-humain) qui peuvent survenir après co-infection avec une souche de RV à un même groupe [4].

II.3 La physiopathologie

II.3.1 La transmission du virus

Le pathogène RV est très contagieux et la transmission est difficile à prévenir avec les mesures anti-infectieuses normales. Environ 10 particules virales suffisent pour provoquer l'infection. Le RV est excrété à haute concentration dans les selles des enfants infectés (10⁸ – 10¹⁰ particules par grammes de selles) jusqu'à 10 jours environ après le début de l'infection et avec un pic d'excrétion entre le 3ème et 5ème jour de l'infection. Le RV est transmis par voie faeco-orale, mais aussi par voies respiratoires avec les gouttelettes respiratoires, par contact de personne à personne ou par l'intermédiaire des surfaces environnementales contaminées. RV est particulièrement résistant aux désinfectants comme le savon et peut survivre plusieurs jours sur les surfaces environnementales ou plusieurs semaines dans les eaux usées, rendant sa transmission difficile à contrôler [5].

II.3.2 Les mécanismes des gastro-entérites à rotavirus

Les RV ont tropisme plutôt limité car ils infectent seulement les entérocytes de l'intestin grêle au niveau de leurs villosités. Les modifications histologiques apparaissent dans les vingt quatre à soixante douze heures suivant l'infection. Plusieurs mécanismes seraient impliqués dans la diarrhée associée au RV [5]:

Le premier lié à la multiplication des particules virales dans le cytoplasme et leurs excréctions entraînant une desquamation des entérocytes avec une réduction de l'absorption des fluides. L'atrophie des villosités est compensée par une hyperplasie des cellules caliciformes situées dans les cryptes conduisant à une hypersécrétion de mucus et d'électrolytes dans la lumière intestinale.

Le second lié à la protéine virale non-structurale PNS4 fonctionne comme une entérotoxine. Elle agit sur le récepteur calcium dépendant entraînant une augmentation de la sécrétion de chlore et d'eau dans la lumière intestinale et une augmentation du calcium intra-cellulaire nécessaire à la réplication du virus dans les entérocytes.

Les symptômes de GE à RV (GE-RV) ne sont pas très spécifiques et sont similaires aux autres GE dues à d'autres causes. Cependant la GE-RV peut être de type asymptomatique, bénigne avec des diarrhées de durée limitée jusqu'à sévère avec des diarrhées déshydratantes accompagnées de vomissement et fièvre pouvant aller jusqu'au décès chez les nouveau-nés [5].

Après une incubation de 1 à 3 jours, les symptômes de GE RV débutent par de la fièvre et des vomissements suivis par des diarrhées aqueuses pendant 24 à 48 heures. Une fièvre de plus de 38.1°C survient dans la moitié des cas et dure typiquement entre 2 et 4 jours et dans un tiers des cas, une fièvre de plus de 39°C peut survenir. Des vomissements non biliaires surviennent dans 80 à 90 % des enfants infectés et durent en général seulement 24 heures. La diarrhée accompagnée des autres symptômes peut durer jusqu'à 8 jours, néanmoins les selles ne présentent ni sang ni mucus. Le RV est excrété dans les selles environ pendant une semaine [5].

II.3.3 Les complications des gastro-entérites à rotavirus

En 2012, une étude rétrospective conduite en Allemagne entre Octobre 2002 et Mai 2008 (sur 6 saisons de RV) a étudié les complications aiguës sur 6,884 épisodes de GE-RV chez des enfants âgés de moins de 5 ans hospitalisés pour un épisode de Gastro-entérite aiguë (GEA) [6]. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 1 :

Tableau 1: Complications aiguës et symptômes concomitants les plus courantes chez les enfants testés positifs à RV (Kaiser, 2012).

Complications aiguës / symptômes concomitants	RV positif (N=2118)	RV négatif (N=2762)	P value
Infection respiratoire	648 (30.6%)	1,112 (40.2%)	<0.001
Infection urinaire	26 (1.2%)	51 (1.8%)	0.1
Septicémie	11 (0.5%)	20 (0.7%)	0.47
Méningite	4 (0.2%)	8 (0.3%)	0.57
Symptômes abdominaux	23 (1.1%)	23 (1.1%)	<0.001
Intussusception	1 (0.05%)	9 (0.3%)	0.06
Symptômes neurologiques	50 (2.4%)	138 (5.0%)	<0.001
Affections métaboliques	85 (4.0%)	56 (2.0%)	<0.001
Problèmes cardiaques aigus ou chirurgies cardiaques	13 (0.6%)	51 (1.9%)	<0.001
Neutropénie et autres affections aiguës hématologiques	8 (0.4%)	10 (0.4%)	0.93
Déshydratation hypertonique (sodium >150 mmol/l)	49 (2.3%)	15 (0.5%)	<0.001
Déshydratation hypertonique sévère (sodium ≥160 mmol/l)	15 (0.7%)	4 (0.1%)	0.002
Déshydratation hypotonique (sodium <130 mmol/l)	25 (1.2%)	42 (1.5%)	0.32
Défaillance rénale (créatinine >0.9 mg/dl)	27 (1.3%)	23 (0.8%)	0.15

Cette étude a montré que la déshydratation hypertonique liée à une hyper-natrémie (>150mmol/l) était la principale complication spécifique liée aux GEA RV positif avec une incidence significativement supérieure (2,3%) par rapport aux enfants hospitalisés pour GEA RV négatif (0,5%) et requérant une hospitalisation significativement plus longue en moyenne 8,8 jours et un séjour en soins intensifs dans 19% des cas par rapport aux enfants hospitalisés pour GEA RV négatif (durée d'hospitalisation 5,4 jours et 1,6% des cas admis en soins intensifs) [6].

Chez les immunodéprimés, les infections à RV sont plus graves que chez les immunocompétents. Elles se manifestent par une diarrhée fébrile prolongée ou une excrétion chronique du virus dans les selles avec une diarrhée intermittente [5].

II.3.4 Les traitements des gastro-entérites à rotavirus

Le traitement principal des déshydratations légères et modérées est une réhydratation précoce incluant une solution appropriée pour compenser les pertes de fluides et de nourriture. Cette réhydratation précoce est peu efficace lorsque les patients vomissent fréquemment, dans ce cas la réhydratation intra-veineuse est pratiquée et nécessite une hospitalisation. Dans les cas les plus sévères la combinaison de ces symptômes peut causer des déshydratations sévères difficiles à réduire avec un traitement de réhydratation orale.

La déshydratation est cinq fois plus importante avec une GE RV positive comparée avec GE RV négative et les risques d'hospitalisation sont significativement supérieurs [5].

II.3.5 Diagnostic des gastro-entérites à rotavirus:

Le diagnostic de GE RV est problématique car il nécessite la collection et l'analyse d'échantillons de selles et seul un test par réaction en chaîne polymérase (RT-PCR reverse transcriptase polymerase chain reaction) est fiable pour détecter les RV dans les échantillons de selles, comparés aux tests conventionnels incluant la microscopie à électron ou le test d'agglutination au latex. L'utilisation de ces tests a longtemps sous-estimé l'incidence et le poids de la GE RV [5].

II.4 La réponse immunitaire conférée par infection naturelle:

Jusqu'à l'âge de 5 ans, l'enfant serait infecté plusieurs fois par le RV. La première infection naturelle à RV conférerait une protection partielle contre les formes sévères des infections à

RV qui surviendraient ultérieurement chez l'enfant. La première infection induirait typiquement une protection homotypique (contre le sérotype qui a provoqué la première infection).

Dans une étude conduite chez 200 enfants mexicains suivis à partir de la naissance et pendant deux ans, les résultats ont montré que les enfants avec une, deux ou trois infections avaient progressivement moins de risques d'être ensuite infectés (risque relatif: 0,62, 0,40 et 0,34) par rapport aux enfants qui n'avaient pas jamais eu d'infection précédemment. Les infections suivantes étaient significativement moins sévères que la première ($p=0,024$) et étaient souvent causées par un autre génotype ($p=0,054$). Ces résultats n'ont été entièrement confirmés par la suite dans d'autres études y compris réalisées dans des pays non industrialisés montrant que les infections primaires ne diminuent pas significativement la sévérité des infections suivantes. Dans ces régions la survenue de l'infection dépend de l'âge auquel l'enfant est exposé pour la première fois, quelque fois très tôt alors qu'il est encore protégé par les anticorps maternels et ne peut développer qu'une réponse immunitaire partielle lors de cette première infection. Ceci pourrait avoir un impact sur l'efficacité des vaccins dans ces pays [7].

II.5 Epidémiologie

II.5.1 Poids des infections à rotavirus

L'infection à RV est la principale cause de diarrhée aiguë sévère chez l'enfant de <5 ans partout dans le monde. En 2012, une méta analyse a été réalisée sur le taux de décès associés aux infections à RV chez les enfants âgés de moins de 5 ans à partir d'études publiées et de données recueillies dans 36 des pays participants au programme de surveillance du RV par l'OMS. En 2008, le nombre de décès causés par une infection à RV chez les enfants âgés de moins de 5 ans a été estimé à 453 000, soit un enfant toutes les 260 naissances chaque année meurt d'une diarrhée causée par le RV. Ce chiffre représente 37% des décès liés aux diarrhées et 5% des décès chez les enfants de cette tranche d'âge. Environ 95% de ces décès se sont produits dans les 72 pays éligibles dans le programme GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunizations) et plus de la moitié surviennent dans 5 pays dont l'Inde qui a elle seule comptabilise 22% des décès mondiaux. En Europe la mortalité associée au RV est très faible puisqu'elle représente entre 1,33 et 4,96 décès pour 100 000 personnes par an. La figure 1 représente la distribution de la mortalité associée au RV chez les enfants de moins de 5 ans au niveau mondial. [1].

Figure 1 : Mortalité associée au RV chez les enfants âgés de moins de 5 ans (Tate, 2012)

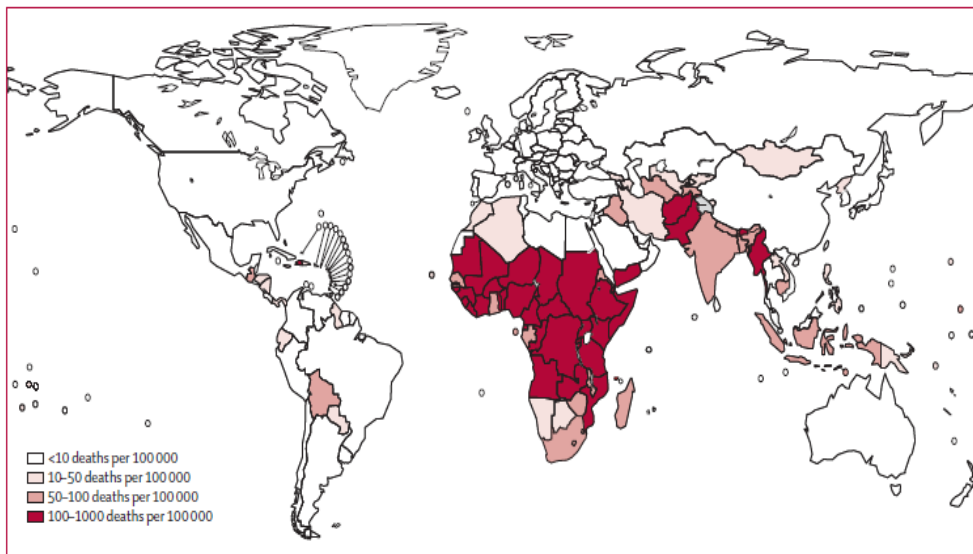


Figure 4: Rotavirus mortality in children younger than 5 years

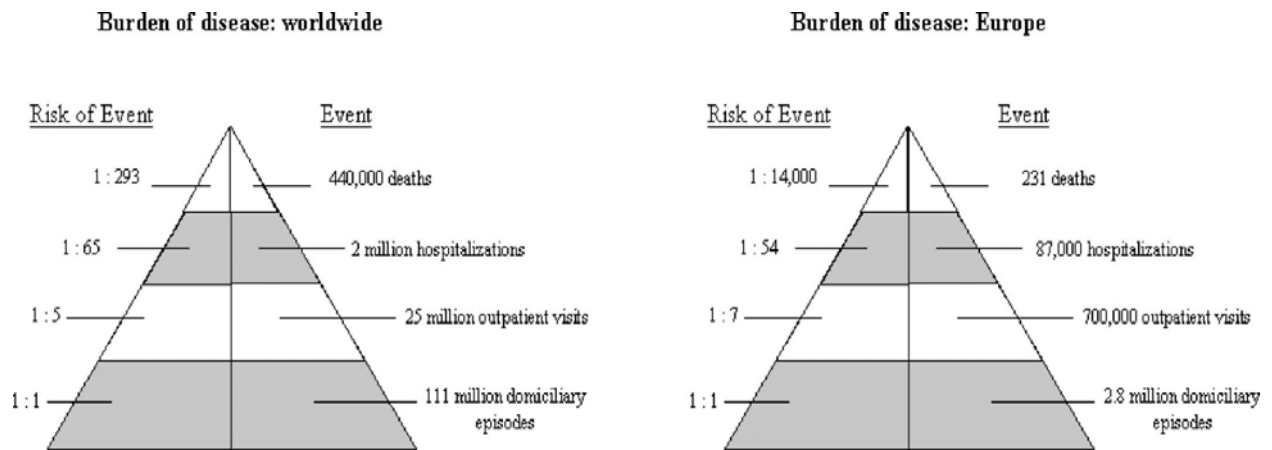
Tate et collaborateurs ont montré que le taux moyen de dépistage du RV fluctuait entre 33% et 49% et qu'il était inversement corrélé à la mortalité causée par les infections à RV. En effet le taux moyen de dépistage le plus élevé a été détecté dans les pays industrialisés (49%) dans lesquels le taux de mortalité infantile est très faible (< 10 décès pour 100 000 personnes), alors que le taux moyen de dépistage le plus faible a été observé en Afrique et en Asie (33%) qui ont les taux de mortalité les plus élevés au niveau mondial (> 1000 décès pour 100 000 personnes) [1].

Une revue de la littérature récente d'Ogilvie et collaborateurs sur 76 études conduites en Europe, a montré que la proportion des GE aiguës à RV varie entre 25.3% et 63.5% dans la population d'enfants de moins de 5 ans en fonction des pays et avec un pic hivernal.

Selon le pays européen, entre 56,7% et 74,2% des GE aiguës surviennent entre l'âge de 6 mois et 23 mois et largement plus fréquemment que dans les autres groupes d'âges étudiés avec une incidence annuelle de GE RV estimée entre 1,33 et 4,96 cas pour 100 personnes par an et de GE aiguës à RV de 4,22 à 16,8 cas sur 100 enfants. L'incidence de cette maladie dans la population infantile varie aussi en fonction de l'âge avec 86% des cas de GE RV observés chez les enfants âgés entre 3 mois et 3 ans et seulement 1,8% chez les enfants de moins de 3 mois et 3,6% chez les enfants âgés de plus de 4 ans. Le RV est le principal agent responsable d'épidémie de gastro-entérites chez les enfants vivant en collectivités telles que les crèches [8].

Au niveau mondial les GEA représentent une cause importante de morbidité. En Europe elles sont à l'origine d'un nombre estimé de 3,6 millions d'épisodes infectieux parmi 23,6 millions d'enfants de moins de 5 ans imposant un poids de l'infection à RV considérable sur les systèmes de santé [9]. Le poids de l'infection au niveau mondial et en particulier en Europe est représenté sur la figure 2.

Figure 2: Poids de l'infection à RV chez les enfants âgés de moins de 5 ans au niveau mondial et en Europe (graphes extraits de la publication de Soriano-Gabaro et al, 2006) [9].



En Europe, entre 7.7% et 41.3% d'enfants souffrant d'une GE RV consultent leur médecin traitant soit environ 700 000 consultations. Entre 53.0% et 68.9% de ces enfants sont hospitalisés et parmi eux 35.4% à 63.3% sont vus dans les services d'urgences. Les hospitalisations pour GEA à RV représentent entre 47 à 69% des hospitalisations liées à l'ensemble des GEAs. De plus la durée d'hospitalisation est prolongée de 4 à 12 jours dans les cas de RV GE comparé aux hospitalisations liées aux GEAs non causées par le RV [9].

Le poids économique des GE RV est considérable en termes de coûts directs liés aux traitements médicaux. Le coût national est estimé chaque année entre 0.41 et 41.1 millions d'euros selon la taille de la cohorte pédiatrique et le type de système de santé du pays [9].

Les coûts indirects représentant entre 1.3 million et 17,2 millions d'euros supplémentaires reposent essentiellement sur la perte de productivité. De plus, au moins un parent s'absente de son travail pendant 2,1 jours en moyenne [9].

L'incidence des diarrhées à RV n'est pas significativement différente entre les pays industrialisés et non-industrialisés mais la mortalité diminue avec le niveau de vie ou la disponibilité des traitements.

II.5.2 Epidémiologie des souches RV

La surveillance européenne des souches de RV a observé entre 2006 et 2011 que les infections à RV se produisent plus particulièrement pendant la période hivernale selon un gradient géographique d'incidence croissante allant du sud-ouest vers le nord-est et dont l'intensité varie selon les saisons et le pays. Ce même gradient de diffusion est similaire aux Etats-Unis d'Amérique alors qu'ailleurs les infections surviennent durant les mois les plus froids ou les saisons de pluies.

D'un point de vue épidémiologique, les géotypes RV G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] ont été définis comme les souches humaines les plus communes (environ 96 % des souches circulantes). Cependant une importante diversité des RV circulants dans la population humaine et dans différentes parties du monde est apparue récemment et avec parfois des fréquences supérieures aux 5 géotypes les plus courants [10].

Depuis 2006, une surveillance des sérotypes RV circulant en Europe a été mise en place par un réseau de laboratoires "EuroRotaNet" localisées dans 16 pays européens. Les résultats de 3 années de surveillance présentés dans le tableau 2, confirment que depuis la saison 2006/2007 le sérotype G1P[8] représente plus de 40% des souches circulantes en Europe chaque année alors que pour les autres sérotypes la prévalence varie d'une saison sur l'autre [10].

Tableau 2: Prévalence (%) des géotypes RV observés dans les infections avec une seule souche virale au cours de 3 saisons consécutives de RV entre 2006 and 2009 [10].

Géotype	2006/07	2007/08	2008/09	TOTAL
G1:P[8]	43	52.95	45.78	48.43
G2:P[4]	15.34	8.73	8.81	10.07
G3:P[8]	2.97	3.79	5.66	4.27
G4:P[8]	7.41	14.98	19.46	15.06
G9:P[8]	20.17	10.52	8.30	11.56
G12:P[8]	0.55	0.54	0.77	0.62
G8P[4]	0.00	0.04	0.93	0.34

Cette surveillance a permis aussi de mettre en évidence d'autres souches RV circulantes telles que G12P[8] ou G8P[4] avec une incidence croissante depuis 2006. Néanmoins à ce jour il n'y a pas de nouvelle souche assez émergente en Europe pour être significative d'un point de vue épidémiologique.

L'introduction de la vaccination universelle contre le RV depuis 2009 dans certains pays d'Europe ainsi qu'une couverture partielle dans certains pays pourra fournir des données sur la diversité des sérotypes induite par le vaccin et sur l'éventuel remplacement de souches en Europe.

II.5.3 Infections nosocomiales

L'infection nosocomiale ou l'infection des nouveau-nés avec des souches endémiques contractés à l'hôpital sont communes. L'infection est généralement bénigne ou asymptomatique. Le taux d'attaque de l'infection à RV nosocomiale symptomatique varie de 1.4% to 56%, en fonction de la durée et de la période de survenue de l'infection en période d'épidémie ou non. Les enfants infectés dès la maternité paraissent développer des formes moins sévères de GE RV au cours de leur enfance [5].

III. DONNEES GENERALES SUR LES VACCINS ROTAVIRUS ACTUELS

III.1 Les vaccins disponibles

Le développement des vaccins actuels ont été basées sur données observées au cours de l'infection primaire à RV et la capacité qu'avait l'enfant à développer une réponse immunitaire précoce contre la souche virale infectante et ainsi être protégé contre les formes sévères de GE RV ultérieures.

Les vaccins actuels sont des réassortants de souche RV humaine uniquement ou de souches RV bovine et humaines.

Tableau 3: Caractéristiques des vaccins actuels:

	ROTARIX® GlaxoSmithKline Biologicals	ROTATEQ® Merck and Company
Date commercialisation Approbation FDA AMM européenne Commercialisation en France:	avril 2008 21 février 2006 29 mai 2006	Février 2006 27 juin 2006 8 janvier 2007
Composition	Vaccin vivant atténué Monovalent réassortant rotavirus humain G1P[8] – RV1	Vaccin vivant atténué Pentavalent réassortants rotavirus humain-bovin G1, G2, G3, G4 et P1 – RV5
Indication	Immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la prévention des GE dues à une infection à RV. Efficacité démontrée contre GE dues à des virus de type G1, G2, G3, G4 et G9.	
Posologie	2 doses per os 1ère dose à partir de l'âge de 6 semaines et un intervalle de 4 semaines au moins entre chaque dose. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.	3 doses per os 1ère dose à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines. L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines. Les 3 doses doivent être administrées avant l'âge de 32 semaines.

III.2 Réponse immunitaire conférée par les vaccins rotavirus

Il n'y a pas de marqueur immunologique définissant l'efficacité du vaccin et Il n'y a pas de corrélat entre les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre G1 après la dernière dose de vaccin et la sévérité clinique de la maladie car les données observées au cours de l'infection naturelle sont contradictoires [5]. En effet un corrélat de protection est difficile à démontrer à cause des protections hétérotypiques que peuvent induire les infections naturelles.

La réponse immunitaire se caractérise par la production d'anticorps neutralisants sérotype spécifique dirigés contre les protéines de surface VP4(P) et VP7(G) et protègent contre les sérotypes P et G. Les anticorps non neutralisants peuvent inactiver le virus intracellulaire. Les immunoglobulines G orales peuvent être protectrices.

L'immunité cellulaire contre VP6 confère une immunité hétérotypique.

La protection est plus forte contre la maladie par rapport à l'infection. Cependant la mesure des anti-rotavirus sérique Immunoglobuline A (IgA) donne un bon reflet de la protection.

Au cours des essais réalisés lors des développements cliniques des vaccins RV, un grand nombre de réponse anticorps a été observé avec une grande variabilité dans ces réponses. Cependant l'efficacité des vaccins est remarquablement similaire entre les études. Par exemple tout le long du développement clinique du vaccin RotaTeq®, il a été observé des taux d'anticorps neutralisants dirigés contre le sérotype G1 ainsi que les titres d'IgA mesurés après la troisième dose de vaccin généralement similaires tout le long des études.

Quatre-vingt-cinq pour cent d'enfants vaccinés avec 3 doses de RotaTeq®, avaient eu une réponse significative des titres IgA anti-RV sériques (i.e. une augmentation des titres anticorps > 3 fois entre la pré-vaccination et après la 3ème dose de vaccin) [11].

Même si un corrélat immunitaire de protection contre les infections à RV n'a pas été établi avec les vaccins RV, les IgA anti-RV sérotype spécifiques et la réponse des anticorps neutralisants sont utilisés par les Agences Réglementaires et aussi par l'OMS pour évaluer l'efficacité des vaccins RV à travers le monde. En absence de corrélat de protection défini, l'efficacité repose sur les critères de gravité de la maladie.

III.3 Efficacité des vaccins rotavirus

Il est clair aujourd'hui que l'épidémiologie des souches RV circulantes est différente entre les zones géographiques. D'autre part une immunisation précoce au RV survient chez l'enfant

vraisemblablement par une ou plusieurs expositions aux souches RV sauvages circulantes au moment de la saison épidémique. Ainsi du fait d'un contexte épidémiologique et d'une pathogénie différents entre les régions à faible mortalité et les régions à forte mortalité, l'efficacité des vaccins RV a été évaluée séparément dans ces deux types de régions.

En absence de corrélat de protection identifié pour les vaccins RV, il a été nécessaire d'évaluer l'efficacité des vaccins dans de larges essais cliniques de phase III.

III.3.1 Efficacité du vaccin RotaTeq®

L'efficacité de RotaTeq® a été évaluée dans une large étude clinique contre placebo «Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)» conduite principalement en Europe et aux Etats-Unis et incluant environ 70 000 enfants dont la moitié avaient reçu au moins une dose de vaccin. L'efficacité a dans un premier temps été mesurée comme une réduction de l'incidence des GE RV causées par les sérotypes inclus dans le vaccin (G1-G4 et P1) et apparaissant au moins 14 jours après la troisième dose de vaccin, pendant toute la première saison épidémique suivant la vaccination. La définition de la sévérité des GE RV pédiatrique utilisée dans le développement clinique de RotaTeq® est basée sur l'intensité et la durée des symptômes (Echelle de score de sévérité des symptômes : The Clark Scoring System for severity of gastroenteritis) [11].

Une efficacité sur les GE RV de quelque gravité que ce soit a été mesurée avec une réduction de l'incidence de 72% et une réduction de 98% à 100 % sur les GE RV graves pendant toute la saison épidémique suivant la vaccination.

Jusqu'à 2 ans après la vaccination avec RotaTeq®, les taux d'hospitalisation, des admissions en service d'urgence et des consultations en médecine de ville pour les GE RV associées à l'un des 5 sérotypes RV contenus dans le vaccin ont été réduits de 96 %, 94% et 86% respectivement.

Parmi les sujets inclus précédemment dans REST, certains ont été suivis jusqu'à 3 ans suivant la vaccination dans une extension de l'étude REST. Le nombre des hospitalisations /admissions en service d'urgence pour GE RV quelque soit le sérotype a diminué de 94% jusqu'à trois ans suivant la vaccination.

Dans l'étude REST, l'efficacité vaccinale mesurée dans une cohorte d'environ 1000 nourrissons, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines était comparable à celle de la

population des nourrissons nés à terme ; elle a été estimée à 73 % pour les GE RV quelle que soit la gravité et à 100 % pour la réduction des hospitalisations [11].

L'immunogénicité de RotaTeq® mesurée comme la réponse des IgA sériques anti-RV et la réponse des anticorps neutralisants sériques a été homogène dans toutes les populations testées. Quatre-vingt seize pour cent (96%) des enfants ont présenté une augmentation significative (multipliée par 3 fois) du taux d'IgA sériques anti-RV et 57% une augmentation significative du taux d'anticorps neutralisants sériques dirigés contre le sérotype G1 [11].

III.3.2 Efficacité du vaccin Rotarix®

L'efficacité du vaccin Rotarix® a été évaluée dans une étude clinique randomisée contre placebo en Europe et en Amérique Latine dans laquelle environ 32 000 enfants ont reçu au moins une dose du vaccin. L'efficacité de Rotarix® a été mesurée comme la prévention au GE RV sévère définie à l'aide d'une l'échelle en 20 points (échelle de Vésikari : score de sévérité croissante allant de 0 à 20 points) [12].

Une efficacité de 84,7% a été observée sur la réduction du nombre de GE RV sévères et de 85% sur la réduction du nombre d'hospitalisations associées aux GE RV sévères et de 100% sur les formes les plus graves jusqu'à la 1^{ère} année de vie après 2 doses de vaccin.

Une efficacité de 90% a été mesurée contre les épisodes de GE RV sévères causées par le sérotype G1P[8] et de 87,3% contre les épisodes des GE associées au RV contenant le génotype P[8]. Par contre pour les épisodes de GE causées par le sérotype G2P[4] dont les antigènes G ou P ne partage pas les antigène présent dans le vaccin, l'efficacité était seulement de 42%.

Les hospitalisations pour diarrhée toutes causes confondues ont diminué significativement de 42% dans le groupe vaccin [12].

Dans une étude clinique réalisée dans un sous-groupe de 147 nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, Rotarix® était immunogène dans cette population ; 85,7 % des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-RV ≥ 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin [12].

Le taux de séroconversion des IgA était de 88% après la 1^{ère} dose de Rotarix® et 96% après la 2^{nde} dose, cependant cette 2^{nde} dose n'a pas augmenté la moyenne géométrique des titres d'IgA induite pas la 1^{ère} dose [2].

III.3.3 Efficacité des vaccins rotavirus dans les pays avec une forte mortalité des enfants de moins de 5 ans

L'efficacité de ces deux vaccins a été démontrée contre les gastro-entérites causées par des RV de type G1, G2, G3, G4 et G9 dans les pays avec une faible mortalité mais un taux important de RV circulant.

Au niveau mondial les essais cliniques avec Rotarix® et RotaTeq® se sont poursuivis dans des pays à forte mortalité associée à la GE RV tels que l'Afrique et l'Asie. Plus de 12 000 enfants dans 7 pays ont participé à ces essais. Les vaccins avaient été administrés en même temps que le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) et d'autres vaccins du Programme élargi de vaccination (PEV); les nourrissons positifs au virus de l'immunodéficience humaine n'ont pas été exclus et il n'y a pas eu de restriction à l'allaitement au sein. Les résultats de ces essais présentés dans le tableau 4 montre que l'efficacité protectrice contre la GE-RV grave obtenue par vaccination RV est inversement corrélée avec le taux de mortalité globale chez les enfants âgés de moins de 5 ans puisque l'efficacité la plus faible est observée dans les populations situées dans la strate de mortalité la plus élevée [13].

Tableau 4: Efficacité des vaccins rotavirus vis-à-vis des gastro-entérites graves à rotavirus par quartile de mortalité et par pays (OMS – Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2009, n°84-533-540)

Strate de mortalité de l'OMS	Quartile de mortalité enfants <5 ans	Estimations de l'efficacité	Pays où les études ont été menées
Elevée	25 % les plus élevés	50–64 %	Ghana, Kenya, Malawi, Mali
Intermédiaire	Moyen - élevé (25 % suivants) Moyen - bas (25 % suivants)	46–72 % 72–85 %	Bangladesh, Afrique du Sud Vietnam; pays de la Région des Amériques
Basse	25 % les plus bas	85–100 %	Pays de la Région des Amériques, de la Région européenne et de la Région du Pacifique occidental

L'administration concomitante des vaccins RV avec le vaccin oral contre la poliomyélite, n'interférait pas significativement avec l'efficacité de Rotateq® et Rotarix® mais réduisait quelque peu le pourcentage de séroconversion des IgA anti-RV [13].

La plus faible immunogénicité et efficacité observées dans ces populations à forte mortalité infantile causées par les diarrhées ont été reliées à plusieurs facteurs:

- Les concentrations élevées des anticorps neutralisants provenant de taux élevés d'anticorps maternels résiduels transmis au cours de l'allaitement dans le lait ou bien au cours de l'accouchement via le placenta pourraient être présents chez l'enfant avant la 1^{ère} dose de vaccin. Ces anticorps pourraient affecter la réponse des anticorps induite par le vaccin RV au niveau de l'intestin.
- l'état nutritionnel des enfants souvent déficient comme par exemple un déficit en zinc qui est un co-facteur dans plusieurs processus immunitaires.
- Une altération de la flore intestinale avec une abondance de bactéries intestinales ou pathogènes entériques au cours des 3 premiers mois de vie pourrait inhiber la réponse immunitaire induite par le vaccin RV.
- L'épidémiologie des RV est différente dans ces pays par rapport aux pays industrialisés avec des souches RV circulantes autres que celles contenues dans les vaccins mais aussi des réassortiments provenant des souches plus communes. Cette épidémiologie pourrait affecter l'état immunitaire précoce des enfants et avoir un impact sur l'efficacité des souches contenues dans les vaccins RV.

La conjonction de l'ensemble de tous ces facteurs pourraient influencer la réponse immunitaire des vaccins RV actuellement sur le marché. Aussi de nombreuses approches sont à l'étude pour proposer des alternatives à l'amélioration de la réponse immunitaire de ces vaccins comme par exemple, décaler l'allaitement par rapport à la vaccination, administrer du zinc ou de la vitamine A ou des probiotiques au moment de la vaccination [14].

Les vaccins RV ayant une efficacité limitée lorsqu'ils sont utilisés seuls contre les maladies diarrhéiques en général (efficacité du vaccin contre des épisodes sévères imputables à une cause quelconque: 23-59%), leurs bénéfices doivent être considérés dans le contexte d'une approche globale de la lutte contre les diarrhées.

En 2009 dans son rapport épidémiologique hebdomadaire, n°50, l'OMS a recommandé à tous les pays et plus particulièrement ceux où les décès par diarrhée représentent > 10% de la mortalité chez les enfants de <5 ans, d'inclure les vaccins RV dans leurs programmes de vaccination systématique de l'enfant.

III.4 Tolérance des vaccins rotavirus

Les études cliniques ainsi que les études post-commercialisation ont confirmé que la bonne tolérance et l'innocuité des vaccins RV, Rotarix® (RV1) et RotaTeq® (RV5). L'incidence des évènements survenant potentiellement après une vaccination avec un vaccin vivant RV tels que la fièvre, l'irritabilité de l'enfant, les vomissements et les diarrhées, n'était pas significativement différente entre les enfants des groupes placebo et ceux des groupes vaccinés. Une augmentation très faible du risque de développer une invagination intestinale après l'administration des vaccins RV a été identifiée et la survenue de cas d'invagination intestinale après vaccination est particulièrement surveillée par les autorités de santé [11 ; 12].

III.4.1 Invagination intestinale

L'invagination intestinale est considérée comme un évènement rare avec une incidence < 100 sur 100 000 enfants avec un pic d'incidence survenant entre l'âge de 4 et 10 mois avec un risque faible dans la majorité des pays industrialisés. Cette pathologie est plus fréquente chez le garçon que chez la fille et dans la majorité des cas idiopathique, sans évènement déclenchant retrouvé ou anomalie structurale sous-jacente. Il semble exister une prédisposition familiale.

Les symptômes sont les douleurs abdominales, et pleurs souvent intermittents durant la phase initiale. Les vomissements sont les symptômes les plus communs et des signes d'obstruction intestinale sont aussi présents. S'il y a une atteinte vasculaire consécutive à l'occlusion, elle se manifeste par du sang dans les selles, cependant ceci est tardif voire absent.

En 1999, un risque d'invagination intestinale a été associé au vaccin RV tétravalent réassorti (RRV-RotaShield®) commercialisé à partir de 1998 aux Etats-Unis, mais désormais retiré du marché depuis 1999. Le risque de développer une invagination intestinale était de 1/5000 à 1/10 000 chez les enfants vaccinés avec RotaShield® avec un risque plus élevé pendant les 3 à 7 jours après la 1^{ère} et 2^{nde} vaccination [15].

Depuis, le risque de survenue d'invagination intestinale a été évalué de façon très précise au cours des phases pivotales des développements cliniques des vaccins RV et encore

actuellement au cours de la surveillance post-marketing requise pour tous les nouveaux vaccins. Ces études montrent qu'un faible risque d'invagination intestinale a été observé pour les deux vaccins RV1 et RV5 (1-2/100 000 enfants vaccinés) proche de la 1^{ère} dose dans certaines conditions et ce risque est 5 à 6 fois plus faible que celui observé avec RotaShield® [11 ; 12].

Dans son rapport épidémiologique hebdomadaire No 23 du 5 juin 2009, le Comité consultatif mondial OMS de la Sécurité vaccinale (GACVS) a évalué l'ensemble des données d'innocuité obtenues sur ces vaccins et a confirmé sa position sur l'innocuité des vaccins RV utilisés actuellement. L'OMS continue à les recommander tout en demandant aux fabricants de réunir d'autres données de surveillance post-commercialisation sur la population vaccinée pour exclure un risque de nettement moins grande importance.

III.4.2 Excrétion de la souche virale

Une exposition avec une faible charge virale de RV peut provoquer une infection d'un individu, d'autant plus que la transmission est facilitée par les contacts de personne à personne. De ce fait il est biologiquement plausible que l'excrétion fécale du virus contenu dans le vaccin puisse potentiellement conduire à une transmission horizontale de la souche vaccinale du virus lors d'un contact avec un enfant vacciné et provoquer ultérieurement une infection à RV.

Rotarix® et RotaTeq® sont des vaccins vivants atténués dont les souches RV peuvent se multiplier dans l'intestin grêle de l'enfant qui a été vacciné. Ces particules virales peuvent ensuite être excrétées dans les selles et peuvent potentiellement infecter d'autres individus en cas de contact direct avec la souche virale.

L'excrétion des souches virales contenues dans les 2 vaccins a été étudiée pour chacun d'eux. Environ 38 à 60% des enfants vaccinés avec Rotarix® ont excrété de la souche RV vaccinale G1P[8] avec un pic d'excrétion entre le 3^{ème} et 7^{ème} jour après la 1^{ère} dose de vaccin alors qu'après la 2^{nde} dose, seulement entre 0 et 13% d'enfants excrètent de la souche RV vaccinale. L'excrétion des souches virales contenues dans le vaccin RotaTeq® se produit chez environ 8 à 12% des enfants vaccinés après la 1^{ère} dose de vaccin et entre le 4^{ème} et 6^{ème} jour alors qu'après 2^{nde} et la 3^{ème} dose aucune excrétion n'est observée [2]. Le nombre de particules virales est très faible approximativement 0.001–1% de la dose administrée.

L'excrétion prolongée des souches RV vaccinales soulèvent des questions par rapport à la sécurité des vaccins. En effet, la transmission de ces souches vaccinales peut avoir lieu avec

des personnes immunodéprimées et induire une infection symptomatique chez ces personnes à risque. Certains cas ont été décrits dans la littérature. Cependant le risque théorique de contacter une infection à RV sévère suite à ce type de transmission reste rare et très faible comparé au bénéfice conféré par la protection vaccinale.

Parallèlement à ce potentiel risque d'infection, la vaccination anti RV grâce à cette excrétion des souches vaccinales dans les selles, peut produire une protection indirecte chez les sujets non vaccinés. En effet, la transmission des souches RV vaccinales à des sujets non vaccinés pourrait augmenter l'immunité de masse aux diarrhées à RV et pourrait particulièrement être bénéfique dans les populations présentant une faible couverture vaccinale RV [16].

III.5 Impact de la vaccination

Dans les pays dans lesquels la vaccination RV a été introduite dans les programmes d'immunisation, un impact positif majeur a été observé avec une réduction significative du nombre de cas de gastro-entérites associées au RV. Les études post-commercialisation réalisées en Asie, Etats-Unis et différents pays Européens comme la Finlande qui a implémenté la vaccination universelle RV montrent une réduction de 81 à 100% des hospitalisations et admissions en services d'urgence pour GE RV [16].

IV. LA VACCINATION ROTAVIRUS CHEZ LE NOUVEAU-NE

IV.1 Intérêt de la vaccination rotavirus chez le nouveau-né

Dés 1999 puis en 2007 et 2009, se basant sur les nouvelles données confirmant l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins RV dans les essais effectués en Afrique et en Asie (cf. section III. 2), l'OMS recommandait de vacciner les nourrissons du monde entier contre les infections à RV.

Ainsi pour augmenter la couverture vaccinale, une des stratégies étudiées est d'avancer l'administration de la première dose de vaccin dès la naissance. En effet, une vaccination précoce pourrait avoir plusieurs intérêts.

En premier lieu, l'administration de la première dose de vaccin à partir de la naissance pourrait être une bonne opportunité pour approcher un maximum d'enfants dès la maternité/l'hôpital en particulier dans les pays où il n'existe pas ou peu de suivi médical systématique pour les nourrissons comme il en existe dans les pays industrialisés. Ceci aurait un réel impact sur la couverture vaccinale en particulier dans les pays où l'incidence des GERV sévère.

Concernant le schéma de vaccination actuel il se définit par une première dose à partir de l'âge de 6 semaines avec un intervalle de 4 semaines au moins entre chaque dose et une dernière préférentiellement administrée avant l'âge de 16 semaines pour les deux vaccins actuellement commercialisés et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines pour RX421 ou 32 semaines pour RV5. Ainsi administrer la première dose dès la naissance pourrait permettre de terminer le schéma vaccinal plus tôt conférant ainsi une immunisation précoce des enfants et ce avant l'incidence des GERV survenant à partir de l'âge de trois mois.

Enfin avancer la première dose de vaccin RV avant le pic d'incidence des invaginations intestinales survenant entre l'âge 4 et 10 mois pourrait éviter d'exposer les enfants à ce risque potentiel.

Néanmoins avant de recommander une première dose à la naissance, il faut s'assurer que le système immunitaire des nouveau-nés est assez mature pour développer des anticorps en réponse aux vaccins RV mais aussi étudier quel peut être l'impact de l'immunité maternelle transmise à l'enfant sur la réponse à ces vaccins.

IV.2 Essais cliniques conduits chez les nouveau-nés

Les données publiées sur l'efficacité et la tolérance des vaccins RV chez les nouveau-nés sont issues d'essais cliniques conduits dans les années 1980-1990 avec des vaccins contenant des souches animales et qui aujourd'hui ne sont plus utilisés pour cause de manque d'efficacité maximum tel que RIT4237 (monovalent bovin vivant atténué) ou bien pour des problèmes de tolérance associée au vaccin tel que RRV-TV (vaccin oral tétravalent rhesus-humain réassortant vivant atténué) [17 ; 18 ; 19].

Les schémas vaccinaux testés étaient soit en deux ou trois doses avec la 1^{ère} administrée à la naissance et un intervalle de 1 ou 2 mois entre chaque dose. La principale étude a été conduite par Vesikari avec RRV-TV chez 90 nouveau-nés. La réponse des anticorps IgA après 3 doses observée était significativement moins fréquente (77%) chez les enfants qui avaient reçu un schéma 3 doses à 0, 2 et 4 mois comparé aux enfants qui avaient reçu un schéma standard de 3 doses à 2, 4, 6 mois (100%, $P < 0,02$). De plus une seroréponse des anticorps neutralisants au RRV et sérotypes RV humains G1-G4 tendait à être plus faible dans le groupe des enfants ayant reçu un schéma 0, 2 et 4 mois comparé aux enfants qui avaient reçu le schéma standard (70% versus 82% respectivement). Néanmoins sur l'ensemble des deux tests la fréquence de la seroréponse après le schéma 0, 2 et 4 mois (94%) était comparable avec la réponse après un schéma standard (100%). Les résultats portant sur la tolérance montraient que les enfants ayant reçu leur 1^{ère} dose à la naissance n'avaient présenté aucune réaction fébrile pendant la période néonatale ni même après la seconde dose reçue à l'âge de 2 mois contrairement aux enfants vaccinés avec le schéma standard (18%) [17].

Les autres études menées avec le vaccin RIT 4237 (monovalent bovin vivant atténué) montrés qu'un schéma néonatal avec ce vaccin conférait une faible l'immunogénicité (40 à 50%) comparé au schéma standard, mais ceci est à relier aussi avec la faible immunogénicité conférait par les vaccins RV non humain. Par contre il est intéressant de noter que le titre des anticorps neutralisants augmentait après chaque dose supplémentaire, suggérant qu'un schéma avec un nombre de doses multiples pourraient être nécessaire pour un schéma néonatal [18]. L'efficacité du vaccin RIT 4237 sur le nombre d'épisodes et sur la gravité clinique des RVGE a été évaluée chez des enfants trois ans après avoir été vaccinés à la naissance. Un impact significatif sur la sévérité clinique des RVGE a été observé. En effet une dose précoce de ce vaccin conférait une protection clinique de 43% et une protection contre les GERV grave de 89% comparé au groupe placebo au cours de la 2nde et 3^{ème} année de vie chez ces enfants [17; 18].

L'absence de fièvre après une immunisation néonatale démontrée dans l'étude de Vesikari, 2006 pourrait refléter la transmission passive d'un taux suffisamment élevé d'anticorps maternels aux enfants pour atténuer la réactogénicité causée par le vaccin. Ainsi un schéma vaccinal avec 2 ou 3 doses pourrait être non seulement efficace contre les GERV sévère mais aussi dépourvu d'effets indésirables liés aux vaccins et surtout au regard de l'invagination intestinale [17].

IV.3 Impact de l'immunité maternelle sur la vaccination RV

Les transferts des anticorps maternels par le placenta au moment de la naissance et dans le lait maternel au cours de l'allaitement pourraient expliquer en partie la faible efficacité des vaccins RV dans les pays à faible revenu où les infections RV sont endémiques et les niveaux des anticorps maternels anti-RV sont élevés. Dans le but d'optimiser la vaccination RV, il est nécessaire de clarifier le rôle de ces facteurs et ajuster les stratégies pour l'efficacité des vaccins RV et ainsi augmenter la couverture vaccinale dans ces populations.

La mère possède des immunoglobines (Ig) anti-RV sériques mais aussi sécrétoires au niveau du lait maternel, développées à la suite de différents épisodes d'infections RV au cours de sa vie. Le taux et le type de ces anticorps dépendraient de son état immunitaire.

Concernant l'immunité maternelle transmise au cours de l'allaitement plusieurs études ont été réalisées mais les résultats varient selon le type de méthodes de détection utilisées et le lieu de résidence de la population étudiée. Ces études ont analysé la présence des anticorps anti-RV ainsi que leur capacité à neutraliser les antigènes des virus RV dans le lait maternel.

Selon la période de l'allaitement, Le lait maternel est constitué différemment et la mère sécrète successivement du colostrum dans les 3 premiers jours de l'allaitement, puis du lait transitionnel entre le 4^{ème} et 7^{ème} jours et par la suite du lait mature jusqu'à l'arrêt complet de l'allaitement. Des prélèvements de ces différents laits chez des femmes allaitantes ont montré que la présence de fortes concentrations IgA sécrétoires totales quelque soit la phase de l'allaitement avec une concentration décroissante entre le colostrum (206 mg/dL), le lait transitoire (41 mg/dL) et le lait mature (28 mg/dL). Le même gradient d'IgA spécifiques anti-RV était observé dans ces 3 phases du lait maternel. Des taux élevés d'anticorps neutralisants ont été aussi observés dans le colostrum (56%) comparé au lait transitoire (41%) [19].

Au niveau du sérum maternel, la concentration d'IgA total était inférieure à celle mesurée dans le colostrum (144 mg/dL) et aucune corrélation n'a été montrée entre le taux d'IgA

sérique et le taux contenu dans le colostrum. Au niveau du cordon ombilical, aucune trace d'IgA n'a été observée et ceci à cause de leur caractéristique sécrétoire. En effet les IgA ne passent pas la barrière transplacentaire. Une hypothèse a été émise sur le mécanisme de sécrétion des IgA au niveau de la glande mammaire. Lors de la première tétée, un transport actif des anticorps sériques vers la glande mammaire se produirait avec pour conséquence une accumulation des anticorps dans les cellules sécrétrices de cette glande. Puis par un mécanisme de diffusion facilité par les propriétés sécrétoires des IgA, une excrétion dans le colostrum. Par la suite un mécanisme de synthèse in situ au niveau de la glande mammaire pourrait expliquer les concentrations moins élevées dans les phases suivantes de l'allaitement [20].

Au niveau des selles des taux d'IgA spécifiques anti-RV ont été observées chez les enfants allaités par rapport aux enfants nourris au biberon [20].

Les IgG spécifiques anti-rotavirus ont été identifiés dans le sérum maternel et dans le cordon ombilical avec une forte corrélation (0.86) et avec des taux largement supérieurs que le taux des IgA au niveau du sérum [20].

Aucune trace d'IgM n'a pas été retrouvée ni dans le sérum maternel, ni dans le cordon ombilical ni dans le lait maternel [20].

Dans la large étude Clinique de phase III (REST), l'impact de l'allaitement maternel sur l'efficacité du vaccin pentavalent RotaTeq® a été mesuré chez 5098 des nourrissons après 3 doses de vaccin et pendant une saison rotavirus. Les résultats ont montré que l'allaitement n'avait pas effet significatif sur l'efficacité du vaccin. Une efficacité de 68% contre les GE RV quelque soit le sérotype G2, G2, G3, G4 a été observé aussi bien dans le groupe des enfants nourris uniquement aux biberons que dans le groupe des enfants uniquement allaités. Une efficacité de 82% était observée dans le groupe des enfants qui avaient une nourriture mixte (biberon et lait maternel). Une efficacité de 95% à 100% contre les formes sévères de GE RV quelque soit le sérotype G2, G2, G3, G4 a été observée dans les groupes des enfants nourris aux biberons et des enfants allaités et de 95% chez les enfants avec une alimentation mixte [11].

IV.4 Discussion

Ces résultats corroborent avec les connaissances actuelles sur les caractéristiques du système immunitaire du nouveau-né: Les IgG et les IgA présents dans le sérum maternel reflètent la réponse immunitaire de la mère développée suite aux infections RV antérieures. Ces anticorps

seront transférés à l'enfant via le placenta au cours de la grossesse et vont disparaître progressivement chez l'enfant totalement vers l'âge de 6 mois. Par contre les IgA transmis dans le lait maternel dérivent de la glande mammaire uniquement après la sécrétion du colostrum et sont transmis tout le long de l'allaitement. Ces anticorps vont aller tapisser la paroi intestinale de l'enfant. Ainsi ils pourraient interagir avec les antigènes du vaccin et avoir un effet sur l'efficacité du vaccin.

De la même façon, les taux élevés d'anticorps neutralisant dans le colostrum comparé au lait transitionnel doit être pris en compte lors du développement du schéma vaccinal rotavirus à la naissance. En effet la première dose dans un schéma néonatal devra être administrée soit avant que le colostrum soit ingéré soit dans les jours qui suivent mais à aucun moment très au moment de l'allaitement. Cependant les deux stratégies sont problématiques: il n'est pas recommandé de décaler l'allaitement après les premières heures post-partum car ceci augmente le risque de mortalité néonatale et prolonger une hospitalisation post-partum au delà de 2 ou 3 jours pour administrer la dose de vaccin après l'ingestion du colostrum n'est pas réalisable dans les pays à faible revenu.

Ainsi la vaccination du nouveau-né est une stratégie préventive efficace et bien tolérée pour plusieurs maladies incluant l'hépatite B, la polio. Dans la prochaine décennie des recherches doivent être réalisées pour mieux comprendre comment la réponse immunitaire aux vaccins se développe chez les nouveau-nés et pour identifier des formulations et optimiser les schémas vaccinaux (vaccin avec adjuvant, une seule dose donnée à la naissance, augmentation des doses). Ceci permettrait de réduire le poids des gastro-entériques à RV dans cette population vulnérable. Les challenges de la vaccination néonatale incluent une bonne tolérance, une efficacité démontrée pour ces vaccins aussi bien immunologique que clinique, d'autant plus qu'à ce jour aucun corrélat de protection n'a été démontré.

Plusieurs essais de phase II avec des vaccins incluant des souches néonatales sont en cours de réalisation chez les nouveaux nés et devraient conduire à des résultats. A ce jour aucun essai n'a été conduit avec les vaccins actuels qui ont déjà largement prouvé leur efficacité.

V. CONCLUSION GENERALE

En 2003, et depuis 2009, l'OMS continue a recommandé l'implémentation de la vaccination RV dans les programmes d'immunisation dans tous les pays et en particulier dans les pays à faible revenu malgré une efficacité plus faible des vaccins RV dans ces pays.

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS a noté que l'extension des limites d'âge pourrait avoir pour conséquence d'accroître la couverture vaccinale Rotavirus réelle de la première dose dans les pays en développement, qui passerait d'environ 57% à 70%, et la couverture de la série complète de vaccinations, qui passerait de 36% à 54%.

Les résultats des études précédentes sur la vaccination RV chez le nouveau né n'ont pas démontré des résultats concluant sur l'efficacité d'une vaccination RV à la naissance. Actuellement plusieurs essais de phase II avec des vaccins incluant des souches néonatales sont en cours de réalisation chez les nouveaux nés. A ce jour aucun essai n'a été conduit avec les vaccins actuels. Il est donc primordial que ces vaccins qui ont déjà largement prouvé leur efficacité à partir de 6 semaines de vie soient testés dans un schéma de vaccination néonatale.

Enfin même si l'efficacité des vaccins RV n'est pas optimale dans les populations à forte mortalité infantile, l'utilisation du vaccin doit s'inscrire dans une stratégie globale de lutte contre les maladies diarrhéiques qui prévoit, entre autres, d'améliorer les conditions d'hygiène et les systèmes d'assainissement, de donner des doses de zinc en supplément de la vaccination pour favoriser l'action du vaccin RV, d'administrer des sels de réhydratation orale au sein de la communauté et enfin d'améliorer la prise en charge des cas en général.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tate J., Burton A., Boschi-Pinto C., Steele A., Duque J., Parashar U., the WHO-coordinated Global Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 : 136-141.
2. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin. Microbiol.infect.*2012; 18 (Suppl. 5): 1-7.
3. Bishop R., Davidson G., Holmes I., Ruck B. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet.* 1973; 2(841): 1281–3.
4. Ciarlet, M., Estes, M. Rotaviruses: basic biology, epidemiology and methodologies. In: *Encyclopedia of Environmental Microbiology.* (2002). pp 2753-2773 (Bitton, G., Ed.), John Wiley & Sons, New York, USA.
5. Gray J., Vesikari T., Van Damme P., Giaquinto C., Mrukowicz J., Guarino A., Dagan R., Szajewska H., Usonis V. Rotavirus. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* May 2008; 46: S24–S31.
6. Kaiser P, Borte M., Zimmer K., Huppertz H. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: a retrospective analysis. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171:337–345.
7. Dennehy P. Rotavirus vaccines: an update. *Current Opinion In Pediatrics.* 2005; 17 : 88-92.
8. Ogilvie I., H. Khoury H, Goetghebeur M., El Khoury A., Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC. Infect. Dis.* 2012 (*In Press*).
9. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari et al. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25 : 7-11.
10. Iurriza-Go M; Dallman T., Nyai B., Tiger B., Buesa J., Diedrich S., Fiore L., Johasen K., et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139 : 895–909.

11. Ciarlet M, Schodel F. Development of a rotavirus vaccine: Clinical safety, immunogenicity and efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, Rotateq®. *Vaccine* 2009; 27S : G72-81.
12. Ruiz-Palacios G., Perez-Schael I., Velazquez F., Abate H., Breuer T., Clemens S., Cheuvart B., Espinoza F., Gillard P., Innis B. et al.: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 : 11-22.
13. Angel J., Franco M. A., Greenberg H. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology* 2012; 2 : 1-7.
14. Patel M., Shane A., Parashar U., Jiang B., Gentsch J., Glass R. Oral rotavirus vaccines: how well will they work where they are needed most? *J. Infect. Dis.* 2009; 200 : S39–S48.
15. Desai R., Cortese M., Meltzer M., Shankar M., Tate J., Yen C., Patel M., Parashar U. Potential Intussusception Risk versus Benefits of Rotavirus Vaccination in the United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012.(*In Press*)
16. Yen C., Tate J., Patel M., Cortese M., Lopman B., Lewis J., Jiang B., Gentsch J., Steele D., Parashar U. Rotavirus vaccines Update on global impact and future priorities. *Human Vaccines.* December 2011; 7:12: 1282-1290.
17. Vesikari T., Karvonen A, Forrest B, Hoshino Y, Chanock R, Kapikian A. Neonatal Administration of Rhesus Rotavirus Tetravalent Vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 118–122.
18. Cadranel S., Zeglance S., Jonckheer T., Zissis G., Andree F., Bogaerts H., Delem A. Factors affecting antibodies response of newborns to repeated administrations of the rotavirus vaccine RIT 4237. *J.Pediatr. gastroenterol. Nutr.* 1987 Jul-Aug; 6(4): 525-8.
19. Vesikari T., Ruuska T., Delem A., Andre F., Beards G., Flewett T. Efficacy of two doses of RIT 4237 bovine rotavirus vaccine (at birth and 7 months of age) for prevention of rotavirus diarrhoea. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80 :173–180.
20. Asensi M., Martinez-Costa C, Buesa J. Anti-rotavirus antibodies in human milk: quantification and neutralizing activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(May (5)) : 560–7.