

Président: Dr Robert HEMMER
Service National des Maladies Infectieuses

Secrétaire: Dr Pierrette HUBERTY-KRAU
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Rapporteur: Dr Margot MULLER
Direction de la Santé,
Division de la Médecine Scolaire

Membres:

Dr Vic ARENDT
Service National des Maladies Infectieuses

Madame Mariette BACKES-LIES
Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et des Médicaments

Dr Armand BIVER
Société luxembourgeoise de Pédiatrie

Dr Jean FABER
Cercle des Médecins Pneumologues

Dr André FOLSCHETTE
Cercle des Médecins-Dentistes

Dr Danielle HANSEN-KOENIG
Direction de la Santé, Directeur

Dr Nic RUME
Direction de la Santé, Directeur-adjoint

Dr Jean-Claude SCHMIT
Service National des Maladies Infectieuses

Dr François SCHNEIDER
Laboratoire National de Santé, Directeur

M John SCHUH
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Dr Jean-Paul SCHWARTZ
Cercle des Médecins Généralistes

Dr Simone STEIL
Direction de la Santé,
Division de la Médecine Préventive et Sociale

VACCINATION du nourrisson
contre les gastro-entérites à
ROTAVIRUS

Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène:

- 1) Le Conseil Supérieur d'Hygiène estime que les données disponibles sur le vaccin Rotarix® attestent de sa sécurité et de son efficacité pour la protection des gastroentérites à Rotavirus.
- 2) Le Conseil Supérieur d'Hygiène recommande que la vaccination contre le Rotavirus soit dès à présent présentée aux parents de nourrissons et les avantages attendus expliqués. L'ensemble des nourrissons de chaque cohorte de naissance est concerné. Tout schéma vaccinal contre le Rotavirus débutera à l'âge de 2 mois simultanément aux autres vaccins du schéma vaccinal, **aucune dose de vaccin ne sera administrée au-delà de l'âge de 6 mois. Il n'y a pas lieu de faire une vaccination de rattrapage pour les enfants plus âgés.** En absence de données spécifiques chez des patients présentant une immunodéficience, le vaccin RV, vaccin vivant atténué ne leur sera pas proposé.

1) Etendue du problème

Les Rotavirus (RV) sont, de par le monde, les agents étiologiques les plus fréquents des gastro-entérites aiguës (GE) sévères chez le nourrisson et le jeune enfant.

La mortalité et la morbidité liées aux gastro-entérites à Rotavirus (RVGE) varient en fonction du niveau de développement économique des pays. Dans le monde, les Rotavirus sont responsables par année de 125 millions de cas de gastro-entérites infantiles et d'approximativement 400.000 à 600.000 décès, dont 82% surviennent dans les pays en développement.^{1,2}

Dans les pays industrialisés, ces infections à RV ont une létalité très faible, mais représentent 15 – 50% des cas de gastro-entérites. Elles sont la principale cause de vomissements et diarrhées sévères responsables de déshydratations importantes. Dans ces pays, les gastro-entérites sont la première cause d'hospitalisation et la 2^{ème} cause de consultation médicale chez les enfants de moins de 5 ans.³ Elles causent des coûts de santé directs par les hospitalisations et les consultations, et indirects sur la société par notamment les jours de congé pris par les parents pour s'occuper de leur enfant malade.

2) Le Rotavirus

Le Rotavirus est un virus de la famille des Reoviridae. Il possède un génome composé de 11 segments de double hélice à ARN. Ce génome est entouré d'une triple enveloppe de protéines.

La partie externe de la capsidie porte deux protéines : VP7 et VP4. VP7 détermine le type G (glycoprotéine) et VP4 le type P (Protease-cleaved Protein) qui sont reconnus par le système immunitaire de l'enfant. Les protéines G et P constituent la base pour caractériser la diversité de ce groupe de virus et constituent la cible de la réponse immunitaire.

Dans les pays tempérés (incluant l'Europe), 4 génotypes sont prédominants et retrouvés chez 90-95% des cas hospitalisés. Il s'agit des génotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]⁴. La distribution génotypique varie considérablement d'une saison hivernale à l'autre et sur de longues périodes. Dans un même pays, au cours d'une même saison et des variations géographiques des souches RV circulantes différentes ont également été mises en évidence.

3) Epidémiologie

Les infections à RV, acquises dans la population (« community acquired »), surviennent le plus fréquemment entre l'âge de 6 et 24 mois. A l'âge de 5 ans, 95% des enfants ont été infectés au moins une fois. La transmission se fait essentiellement par voie oro-fécale. La dose virale infectante est très faible et la quantité de virus excrétée par les patients importante. L'environnement constitue la source principale de contamination.

Avant l'âge de 3 mois, les infections sont le plus souvent asymptomatiques en raison de la protection des anticorps maternels, de l'allaitement maternel ou encore de l'immaturation de l'épithélium intestinal. La première infection est

souvent symptomatique, avec une élimination fécale importante et induisant une réponse immunitaire robuste. Chaque épisode d'infection à RV confère une protection accrue pour les infections subséquentes si bien qu'après l'âge de 5 ans les infections symptomatiques sont exceptionnelles.⁵ En Europe, les infections à RV sont saisonnières, le pic d'incidence se situe en hiver au cours des mois de février et mars.⁶ Plusieurs études ont démontré que le RV était l'agent étiologique dans 20 à 50% des GE sévères de l'enfant nécessitant une hospitalisation pour réhydratation par voie parentérale⁷.

Bien que la mortalité liée aux infections RV soit très faible dans les pays européens, cette pathologie a surtout un impact péjoratif sur la qualité de vie des enfants infectés, de leurs parents et de leur famille. Une étude récente montre que, en plus de la consultation initiale, 63% des patients nécessitent une deuxième consultation, 8% une consultation en salle d'urgence et 5% une hospitalisation. Un des parents perd deux journées de travail et les enfants sont écartés de la crèche pendant 3 jours⁸.

4) Les vaccins

Le fait qu'une infection naturelle à RV induit une protection contre les épisodes infectieux RV suivants supporte l'hypothèse de la possibilité d'induire une protection vaccinale contre les infections à RV.⁵

Un premier vaccin, le RotaShield®, vaccin tétravalent réassortant, (souche rhésus réassortie à trois souches humaines) fut introduit dans le schéma vaccinal au USA en 1999, mais un an plus tard, il fut retiré du marché en raison d'un risque accru faible, mais démontré d'invagination intestinale au décours de la vaccination.. Ce risque était d'autant plus grand que le vaccin était administré au-delà de l'âge de 6 mois, en vaccination de rattrapage.^{9,10}

Le **Rotarix®**, vaccin RV monovalent humain G1P[8], vaccin vivant atténué qui s'administre oralement en 2 doses orales de 1 ml à au moins 4 semaines d'intervalle. Une très large étude multicentrique en double aveugle portant sur plus de 63.000 enfants réalisée en Finlande et en Amérique latine¹¹, avec pour objectifs la mesure de l'efficacité et de la sécurité du vaccin (particulièrement le risque d'invagination intestinale) ne montre pas d'association avec une invagination, des effets secondaires comparable au placebo et une protection de 85% contre les hospitalisations, de 92% pour les infections à G1P[8] et de 87% pour les sérotypes G3P[8], G4 P[8] et G9 P[8], démontrant bien l'hétérotypie de la protection. Une étude européenne montre des valeurs similaires.

C'est le Rotarix® qui est disponible dès maintenant au Luxembourg.

Le **RotaTeq®**, vaccin vivant atténué contenant 5 souches de virus réassortant entre un virus d'origine bovine WC3 et 4 virus d'origine humaine combinés dans un vaccin polyvalent. Ce vaccin se base sur l'importance de la présence d'anticorps neutralisants RV type-spécifique.

Il s'administre oralement en 3 doses à 4 semaines d'intervalle entre 6 et 32 semaines de vie au plus tard. Une très large étude RCT en double aveugle, REST (rotavirus efficacy and safety trial), a débuté en 2001 en Finlande et aux USA et puis s'est étendue à 3 pays européens (Allemagne, Belgique et Suède) et en

Amérique latine. Au total cette étude a inclus plus de 70.000 enfants dont 56.000 étaient suivis pendant 1 an après la première dose de vaccin.¹²

La tolérance a été démontrée par l'absence d'augmentation d'incidence de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée ou de changement de comportement entre le groupe « vaccinés » et les enfants du groupe contrôle. Cette étude n'a pas mis en évidence de risque accru d'invagination intestinale parmi les vaccinés.

Il n'y a pas d'étude comparative des deux vaccins Rotateq® et Rotarix®, et les données actuelles ne peuvent être comparées parce qu'on a défini des critères de gravité clinique différents.

L'utilisation de ces 2 vaccins devrait permettre de contrôler les infections à RV dans le contexte européen.

5) Schéma d'administration

Les vaccins RV peuvent assez facilement s'intégrer dans le schéma de vaccination recommandé au Luxembourg.

Tous les enfants seront infectés par le RV avant l'âge de 2-3 ans (âge moyen 18 mois), il n'existe pas de groupes à risque particulier ni de facteurs prédisposant à une infection sévère.

La vaccination sera recommandée à tous les enfants.

Pour éviter toute association temporelle entre la vaccination et le risque d'invagination intestinale, dont le pic d'incidence se situe au-delà de l'âge de 6 mois, la vaccination sera réalisée avant cet âge. Aucune vaccination de rattrapage au-delà de 6 mois n'est recommandée.

Les études ont également montré la possibilité d'administrer simultanément le vaccin RV aux vaccins inclus dans le schéma de base de l'enfant recommandé.^{13,14,15}

En fonction du schéma vaccinal de base de l'enfant recommandé par le CSH dans notre pays, le schéma recommandé par le CSH pour la vaccination contre le Rotavirus est :

Pour le **Rotarix®**

- Une première dose entre 2 mois et 3 mois et la deuxième dose après un intervalle minimum de 4 semaines.
- Le CSH recommande d'administrer le vaccin RV oral simultanément aux vaccins recommandés aux mêmes âges DTPa-VHB-IPV-Hib et Pn7V.
- Le CSH propose d'administrer la première dose au plus tard avant l'âge de 3 mois et de compléter le schéma avant l'âge de 6 mois.

6) Effets secondaires

L'incidence de diarrhée, vomissements, perte d'appétit, fièvre et irritabilité n'est pas différente dans le groupe recevant Rotarix® comparé à un groupe placebo. Si on associe le Rotarix® aux vaccins pédiatriques usuels, le profil de tolérance est similaire à celui observé chez les sujets recevant les mêmes vaccins pédiatriques avec placebo.

Bibliographie

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI : Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI : Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12/2: 304-306
3. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T : Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-11
4. Gentsch, J R. Woods, P A. Ramachandran, M. Das, B K. Leite, J P. Alfieri, A. Kumar, R. Bhan, M K. Glass, R : Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J infect Dis* 1996 ; 174 : S30-36.
5. Velazquez F R, Matson D O, Calva J J, Guerrero L, Morrow A L, Carter-Campbell S, Glass R, Estes M K, Pickering L K, Ruiz-Palacios G M: Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1022-1028
6. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E : Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S
7. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bedard L : Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004 ; 22 : 2013-2017
8. Coffin SE, Elser J, Marchant C, Sawyer M, Pollara B, Fayorsey R, Nelson L, Lawley D, Goveia M, Stek J, Hille D, Di Nubile MJ : Rotavirus Gastroenteritis in outpatient practices. *Ped Infect Dis J* 2006 ; 25 : 584-589
9. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al: Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *PIDJ* 2001 ; 20 (4) : 410-6
10. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ: More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *JID* 2005 ; 192 (Suppl 1) S 36-43
11. 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
12. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team : Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006 ; 354, 23-33
13. Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, Cervantes Y, Costa Clemens S, Damaso S, Hardt K, De Vos B : Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Sep;24 (9): 807-16.
14. Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, De Vos B, Bock HL : Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1; 192 Suppl 1: S6-S16.
15. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, Ward RL, Alvey JC, Fischer FH Jr, Innis BL, Rathfon H, Schuind A, De Vos B; North American Human Rotavirus Vaccine Study Group. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jun; 24 (6): 481-8.

Ce document a été préparé par le Dr Armand Biver. Il a été discuté et approuvé par le Conseil Supérieur d'Hygiène, Section des Maladies Transmissibles, pendant les séances du 25 juillet et 26 septembre 2006.