

■ Un germe et sa prévention

Les rotavirus



E. PRIVAT, A. MARTINOT
Urgences pédiatriques,
CHU et Université de LILLE.

■ La découverte des rotavirus

Alors que de nombreux virus entériques avaient été découverts dans les années 1950-1960, aucun germe connu n'était encore identifié en 1973 dans plus de 20 % des gastroentérites aiguës (GEA) [1]. Cette année-là, Ruth F. Bishop, virologue australienne, identifiait en microscopie électronique de nouvelles particules virales de la famille des *Reoviridae* dans les cellules épithéliales duodénales d'enfants atteints de GEA [2]. La pathogénicité de ces nouveaux virus semblait attestée par le fait qu'ils n'étaient plus identifiés après guérison des enfants et n'étaient retrouvés sur aucune biopsie duodénale d'enfants sains [2]. En 1974, la même équipe identifiait ces virus dans les selles d'enfants atteints de GEA [3], puis ces virus étaient observés dans de nombreux pays sur tous les continents et se révélaient ubiquitaires, très répandus chez de nombreux mammifères ou certains oiseaux. Le nom initialement

proposé par Ruth F. Bishop était "duovirus" en raison de la localisation duodénale et de la double capsid [1]. Le nom de "rotavirus" a été retenu plus tard sur suggestion de Thomas H. Flewett en raison de leur structure en rayon de roue (*rota* en latin) [4].

Ces rotavirus (RV) sont des virus non enveloppés, à ARN double brin segmenté. Le génome est constitué de 11 segments d'ARN codant pour 6 protéines structurales (VP1 à VP4, VP6, VP7) et 6 protéines non structurales (NSP1 à NSP6) très impliquées dans la virulence et la pathogénicité [5]. Les protéines VP6 forment la couche intermédiaire de la capsid et portent les antigènes déterminant 7 groupes distincts de A à G. Seuls les groupes A (très majoritaires), B et C sont présents chez l'homme. Les protéines VP4 (spicules) et la glycoprotéine VP7 forment la couche externe et constituent les antigènes de capsid respectivement de type P et G qui induisent la production d'anticorps neutralisants. 5 types G (G1 à G4 et G9) et 3 types P (P[4], P[6], P[8]), avec des combinaisons G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], et G9P[8], sont responsables de plus de 90 % des GEA à RV chez l'homme, avec des disparités selon les régions et les années en France. Des cas de transmission interspèces peuvent être à l'origine de réassortants entre l'homme et l'animal [5].

■ Transmission, pathogénicité et gravité des rotavirus

La transmission de ces virus se fait avant tout par voie féco-orale interhumaine, directe par les mains ou indirecte par les contacts avec des surfaces souillées, notamment à l'hôpital [6]. Les RV sont

très résistants, pouvant survivre longtemps sur toutes sortes de surfaces. Ils sont très contagieux du fait de leur excrétion importante dans les selles alors même qu'un faible inoculum peut suffire à déclencher une infection et de leur présence dans les selles dès la période pré-diarrhéique ce qui renforce la difficulté de prévenir leur transmission. Cette prévention repose sur l'hygiène des mains (lavage avant et après chaque soin, si possible avec une solution hydro-alcoolique), des sanitaires et de toutes les surfaces, et sur des mesures d'isolement en milieu hospitalier.

Les RV ont un tropisme pour les entérocytes des villosités de l'intestin grêle [7]. Ils se fixent sur la membrane baso-latérale pour pénétrer dans le cytoplasme, se répliquer et provoquer la lyse des entérocytes infectés, créant une malabsorption et libérant les particules virales qui vont infecter les cellules adjacentes [5]. Mais la diarrhée est aussi de nature osmotique et sécrétoire. Les RV inhibent l'activité des disaccharidases de la bordure en brosse, entraînant l'accumulation des disaccharides non absorbables dans la lumière intestinale à l'origine d'une diarrhée osmotique [7]. Les RV diminuent l'activité du transporteur SGLT1 (absorption couplée sodium-glucose), inhibant ainsi la réabsorption de l'eau. Enfin, la glycoprotéine virale NSP4 induit une augmentation du calcium intracellulaire activant la sécrétion de chlore et d'eau, et participe avec l'activation du système nerveux entérique à une diarrhée sécrétoire [8].

La gravité tient avant tout aux conséquences d'une diarrhée profuse, souvent associée à des vomissements itératifs, pouvant aboutir à une déshydratation et, dans les cas les plus graves,

à un état de choc hypovolémique et au décès. Un risque accru de déshydratation ou de décompensation d'une maladie chronique est observé sur des terrains à risque : âge < 6 mois, dénutrition, prématurité ou retard de croissance intra-utérin, iléostomie, maladie de Hirschsprung, déficit immunitaire, mucoviscidose, drépanocytose, maladie métabolique, diabète, insuffisance surrénale, insuffisance rénale chronique [9].

Des premières tentatives vaccinales aux deux principaux vaccins actuels

La recherche de vaccins contre les RV administrés par voie orale était fondée sur l'hypothèse qu'un vaccin vivant atténué pourrait générer une réponse immunologique similaire à l'infection naturelle sans provoquer de symptômes et fournir ainsi une protection contre la maladie. L'objectif de la vaccination était avant tout de prévenir les formes graves de GEA du nourrisson, survenant le plus souvent à l'occasion du premier épisode d'infection à RV. Au début des années 1980, la première génération de vaccins utilisait des souches animales atténuées, mais l'efficacité de ces vaccins animaux monovalents était le plus souvent insuffisante et aucun n'a été commercialisé au terme des essais cliniques, à l'exception d'un vaccin développé en Chine (*LLR, Lanzhou lamb rotavirus vaccine*) [10]. Les vaccins de seconde génération sont produits à partir de souches recombinées humain-animal atténuées ou d'une souche humaine atténuée. Breveté en 1991 et homologué en 1998, un vaccin élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus recombinée avec trois souches de RV humain était commercialisé aux États-Unis après des essais cliniques ayant montré une efficacité de 82 à 91 % contre les GEA graves à RV. Mais ce vaccin a été retiré du marché américain moins d'une année après et 1,5 million de doses administrées, en raison d'une augmentation d'invagination intestinale aiguë (IIA)

après la première dose (1 cas pour 10 000 enfants vaccinés) [10].

Les efforts pour le développement d'un vaccin se sont poursuivis et deux vaccins vivants atténués administrés par voie orale ont été commercialisés depuis 2004 pour l'immunisation active des nourrissons à partir de 6 semaines et diffusés dans le monde :

- un vaccin pentavalent réassortant humain (génotypes G1, G2, G3, G4 et P[8]) -bovin (souche WC3) administré en 3 doses [11];
- un vaccin monovalent (souche atténuée RIX4414 de génotype G1P[8] d'origine humaine), administré en 2 doses [12].

Pour le vaccin pentavalent réassortant humain, il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire cependant, la troisième dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines. Pour le vaccin monovalent, le schéma de vaccination en 2 doses sera préférentiellement administré avant l'âge de 16 semaines et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

Compte tenu de l'histoire du vaccin élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus, ces deux vaccins ont fait d'emblée l'objet d'essais pivots sur de très importantes populations (plus de 60 000 nourrissons) pour bien évaluer leur sécurité [11, 12]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des diarrhées, des vomissements, une fièvre ou une irritabilité. L'invagination intestinale aiguë est en revanche très rare (moins de 1 cas sur 10 000 vaccinés).

Pour les deux, une efficacité vaccinale constamment supérieure à 85 % a été montrée contre les formes graves de GEA à RV et les hospitalisations dans les pays riches, que ce soit en Europe, aux États-Unis, en Amérique latine et en Asie [10-13]. Cette efficacité était moindre dans les pays pauvres d'Afrique ou d'Asie, autour de 60 %, mais avec un

gain de mortalité et de morbidité supérieur du fait d'une incidence plus élevée de formes sévères [10]. Ces vaccins, inscrits au calendrier vaccinal de nombreux pays européens, ne sont pas recommandés dans le calendrier vaccinal français et ne sont pas remboursés (cf. encadré "Le saviez-vous?"). Enfin, d'autres vaccins existent mais de diffusion limitée à quelques pays : deux vaccins en Inde, préqualifiés par l'OMS et distribués par l'alliance GAVI, et un au Vietnam.

Épidémiologie des infections à rotavirus en l'absence de vaccination

Les RV constituent toujours, dans les pays ne recommandant pas une vaccination de routine des nourrissons, des agents majeurs des GEA du jeune enfant, tant par leur fréquence que par leur gravité, particulièrement lors du premier épisode d'infection chez de jeunes nourrissons. Les RV restent les agents les plus fréquents des GEA, avec en Europe un caractère saisonnier, le pic épidémique se situant en hiver au mois de février et mars. L'infection à RV est pratiquement inévitable et touche avec prédilection les nourrissons de 6 mois à 2 ans. La quasi-totalité des enfants a été contaminée au moins une fois à l'âge de 5 ans. Plus de 90 % des enfants ont des anticorps anti-RV, partout dans le monde. Ce qui n'empêche pas les infections à RV d'être récidivantes, le plus souvent par différents sérotypes. À l'âge de 2 ans, près d'un enfant sur 10 a été infecté jusqu'à 5 fois. Avant l'âge de 3 mois, les infections sont le plus souvent asymptomatiques.

En France, on évaluait l'incidence à 300 000 infections par an chez les moins de 5 ans, plus de 130 000 consultations en ville, près de 20 000 hospitalisations [14, 15]. Il persiste encore une mortalité faible mais évitable liée au RV : 10 à 15 décès par an en France [14, 15], 200 à 250 décès en Europe [16]. Dans le monde, il était estimé pour la période

Un germe et sa prévention

LE SAVIEZ-VOUS ?

La longue histoire des vaccins contre les rotavirus en France (fig. 1)

L'histoire débute mal aux États-Unis où un premier vaccin oral vivant atténué contre les infections à RV, mis sur le marché en 1998, est retiré début 2000 en raison d'un risque accru d'invagination intestinale aiguë de l'ordre de 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés. Il faut attendre ensuite 2006 pour que deux autres vaccins oraux obtiennent une AMM européenne et soient commercialisés en France. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), dans un premier avis en 2006, *"tout en prenant acte que le vaccin a démontré une bonne efficacité à titre individuel constate au regard de l'épidémiologie que le mode de prise en charge des diarrhées aiguës doit encore être amélioré [...] recommande, dans un premier temps, de différer la recommandation de la vaccination RV systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois et, dans un second temps, de réévaluer cet avis après deux ans..."* Dès 2007, les sociétés savantes européennes et françaises prennent position en faveur de cette vaccination. De nombreux pays la mettent en place (États-Unis, Autriche, Belgique, Finlande, pays d'Amérique latine). L'efficacité de ces vaccins se confirme "sur le terrain" en diminuant le nombre d'hospitalisations, de passages aux urgences, de consultations, d'infections nosocomiales et, dans les pays en voie de développement, en diminuant la mortalité.

En 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) réévalue la situation mais ne se prononce pas encore en faveur d'une recommandation, en soulignant trois éléments : la présence de circovirus porcin (dont il sera par la suite démontré qu'il n'est pas pathogène pour l'homme), un signal faible d'augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivant la première dose de vaccin et l'absence attendue d'effet sur la mortalité des nourrissons compte tenu du faible nombre de décès en France. Les données d'efficacité et de sécurité, notamment l'absence d'augmentation des IIA aux États-Unis dans les 3 ans suivant le démarrage de la vaccination de routine s'accumulant, le HCSP reconsidère son avis en novembre 2013 et émet cette fois une recommandation de vaccination de routine des jeunes nourrissons. Mais cette vaccination n'a pas le temps d'être inscrite au calendrier vaccinal français, l'admission au remboursement des vaccins et la fixation de leur prix n'étant pas encore déterminées, et la commission de transparence émettant même le 1^{er} avril 2015 un avis de service médical rendu insuffisant pour une vaccination de routine. Le HCSP décide, peu de temps après, de suspendre sa recommandation dans un avis publié le 7 mai 2015, au vu d'un rapport de pharmacovigilance indiquant deux cas d'enfants décédés d'IIA, dont l'analyse ultérieure montrera les particularités exceptionnelles de prise en charge pour l'un (retard majeur de la prise en charge) et l'imputabilité très discutable pour l'autre (IIA après la 3^e dose du vaccin). À ce jour, de nombreux pays nous entourant pratiquent une vaccination de routine des nourrissons. En France, cette vaccination ne figure pas parmi les recommandations vaccinales en vigueur et n'est pas remboursée.

2000-2003 que la mortalité par diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans était plus importante que celle causée par le sida, le paludisme et la rougeole réunis. Les GEA à RV tuaient environ 600 000 enfants par an et étaient responsables de 2,3 millions d'hospitalisations (40 % des hospitalisations pour GEA chez les moins de 5 ans) et 23 millions de consultations dans le monde avant la vaccination [10, 16]. Ces infections à RV participent pour une grande part à la saturation hivernale des capacités d'accueil des services d'urgences et de pédiatrie des hôpitaux et à la désorganisation du système de Santé, notamment en France où il existe fréquemment un chevauchement avec les épidémies de grippe ou de VRS. L'impact est aussi économique avec des coûts directs

(consultations, traitements, hospitalisations, transports) estimés à 28 millions d'euros annuels en France [14]. Mais les coûts les plus importants pour la Société sont les coûts indirects, surtout en raison des arrêts de travail : en Europe, les parents prenaient en moyenne 3 à 7 jours d'arrêt de travail selon les pays quand leur enfant était pris en charge en soins primaires [17]. Le montant était estimé en France à 279 000 journées/an, ce qui représente un coût total supérieur à 100 millions d'euros. À noter que ces coûts indirects ne sont pas pris en compte dans le calcul de la balance coût/bénéfice en France, contrairement à d'autres pays comme par exemple aux États-Unis. Enfin, l'impact sur la vie familiale est également notable : les parents rapportent une grande anxiété

au cours des GEA, jugent la maladie grave, et décrivent pertes de sommeil et retentissement important sur la vie familiale [18].

Les RV sont une cause majeure de diarrhées nosocomiales (31 à 87 % des causes de diarrhées nosocomiales), avec une prévalence estimée à 3,6 % des hospitalisations du jeune enfant, du fait de leur grande contagiosité, de leur transmission féco-orale, de leur présence dans les selles en période présymptomatique et de la fréquence des formes asymptomatiques de l'infection chez de très jeunes nourrissons [19]. La cause première d'hospitalisation de ces GEA nosocomiales est une bronchiolite chez des nourrissons plus jeunes que dans les infections communautaires.

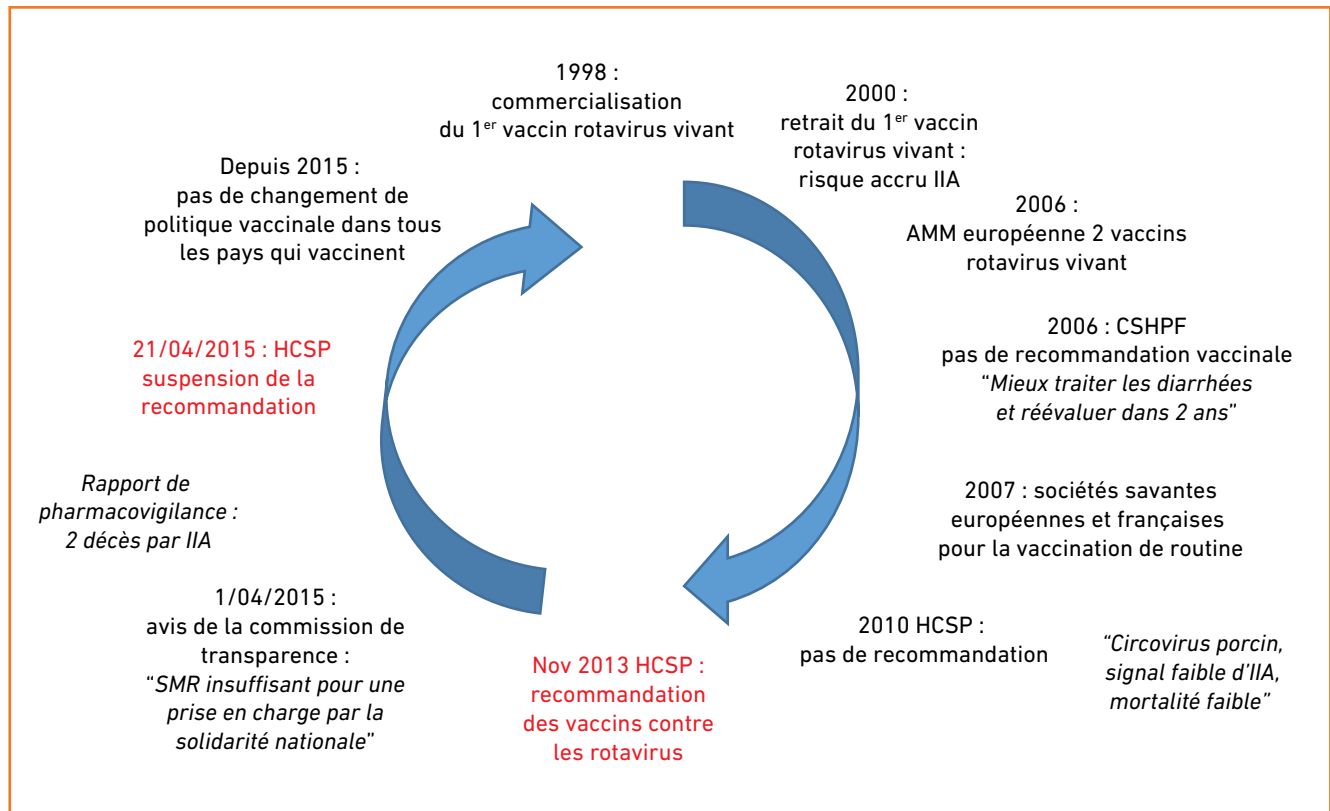


Fig. 1 : La longue histoire des vaccins contre les rotavirus en France. AMM : autorisation de mise sur le marché ; CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France ; HCSP : Haut Conseil de la santé publique ; IIA : invagination intestinale aiguë ; SMR : service médical rendu.

Épidémiologie des infections à rotavirus dans les pays vaccinant en routine les nourrissons

Une majorité de pays européens proches de la France vaccinent en routine les nourrissons : Allemagne, Royaume-Uni, Belgique, Italie, Autriche, pays scandinaves (hors Danemark). Des taux de couverture vaccinale élevés compris entre 85 et 96 % y ont été rapidement obtenus [20, 21]. Les taux d'efficacité vaccinale sur les formes graves de GEA observée dans les essais cliniques se sont confirmés "en vie réelle" dans ces pays européens. Non seulement on observe une réduction importante des hospitalisations et des consultations, mais aussi un décalage dans le temps du pic d'incidence qui, très diminué, est également retardé et ne se superpose plus en Europe

au pic de VRS et/ou de grippe [20, 22]. L'impact favorable de la vaccination sur des indicateurs de qualité des soins a été démontré dans les hôpitaux belges en lien avec une moindre suroccupation des structures hospitalières [23]. Les nourrissons atteints sont plus âgés d'environ 2 mois. Dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée, on observe une réduction du nombre de GEA chez les enfants trop jeunes ou trop âgés pour être vaccinés variant de 17 à 76 % selon les études et les niveaux de couverture vaccinale [24], ainsi qu'une diminution des GEA nosocomiales évaluée à 76 % aux États-Unis et en Australie témoignant d'une protection de groupe [24, 25]. Le taux de couverture vaccinale constitue un élément déterminant de l'efficacité sur le terrain de ces vaccins et notamment de cette protection de groupe qui apparaît pour des taux supérieurs à 65 % [20].

En Afrique et en Asie, malgré des taux d'efficacité vaccinale inférieurs, entre 50 et 80 % selon les pays, l'impact en termes de mortalité et de morbidité est majeur, ces pays totalisant plus de 85 % de la mortalité par diarrhée aiguë. La diffusion de ces vaccins y est rendue plus difficile par la nécessité de préserver la chaîne du froid au cours du transport, par la fenêtre vaccinale relativement étroite et par son coût, mais l'alliance GAVI y a financé le développement de cette vaccination [10].

Les études d'impact et de surveillance ont, pour certaines, montré que les deux vaccins étaient associés à une légère augmentation du risque d'IIA de 1 à 3 cas additionnels pour 100 000 vaccinations dans la première semaine suivant l'administration de la première dose, ce que n'avaient pas montré les essais

Un germe et sa prévention

cliniques [26]. L'OMS a néanmoins conclu que les bénéfices de la vaccination étaient largement supérieurs au faible risque d'IIA. Il était estimé par exemple au Mexique que la vaccination prévenait 33 décès et 280 hospitalisations liés aux GEA à RV pour chaque décès ou hospitalisation par IIA liée au vaccin. De plus, ce sur-risque d'IIA semble plus que compensé par une réduction globale de l'incidence des IIA dans les pays vaccinant. Ainsi, une étude récente montrait une réduction de 28 % des IIA durant la première année de vie en Allemagne cinq ans après le début de la vaccination de masse avec un taux de couverture vaccinale de 80 % [22]. Cela pourrait s'expliquer par le rôle des infections à RV dans la survenue de cas d'IIA. L'absence de recommandation dans certains pays européens, et notamment la France, est encore en partie expliquée par ces craintes sur le risque accru d'IIA [21].

Autres effets potentiels des vaccins contre les rotavirus

Des manifestations extra-digestives des infections à RV ont été décrites, notamment neurologiques avec la description de rares cas de méningo-encéphalites ou une fréquence accrue de convulsions, mais aussi des cas de myosite, d'hépatite, et le déclenchement de manifestations auto-immunes [10]. L'impact des vaccins est influencé par des facteurs génétiques de l'hôte et des interactions avec le microbiote intestinal. Ces manifestations doivent être prises en compte dans l'évaluation des bénéfices de la vaccination. Une réduction d'environ 20 % de l'incidence des convulsions dans l'année suivant la vaccination a été observée notamment aux États-Unis [27] mais n'a pas été confirmée dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou l'Espagne.

Enfin, il a été récemment montré que les vaccins contre les rotavirus pourraient être efficaces pour lutter contre la résistance à l'immunothérapie de certains cancers de l'enfant et de l'adulte. Ces vac-

cins ont en effet démontré une capacité à infecter préférentiellement les cellules cancéreuses en comparaison aux cellules normales et à provoquer la mort immunogénique de ces cellules cancéreuses [28].

BIBLIOGRAPHIE

- DAVIDSON GP, BISHOP RF, TOWNLEY RR *et al.* Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet*, 1975;1:242-246.
- BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, 1973;2:1281-1283.
- BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*, 1974;1:149-151.
- FLEWETT TH, BRYDEN AS, DAVIES H *et al.* Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet*, 1974;2:61-63.
- ESTES MK, COHEN J. Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev*, 1989;53:410-449.
- ANSARI SA, SATTAR SA, SPRINGTHORPE VS *et al.* Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*, 1988;26:1513-1518.
- LUNDGREN O, SVENSSON L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect*, 2001;3:1145-1156.
- TIAN P, ESTES MK, HU Y *et al.* The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 mobilizes Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum. *J Virol*, 1995;69:5763-5772.
- GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
- YEN C, TATE JE, PATEL MM *et al.* Rotavirus vaccines Update on global impact and future priorities. *Hum Vaccines*, 2011;7:1282-1290.
- VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P *et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006;354:23-33.
- RUIZ-PALACIOS GM, PÉREZ-SCHAEI I, VELÁZQUEZ FR *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, 2006;354:11-22.
- VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA R *et al.* Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007;370:1757-1763.
- MELLIEZ H, BOELLE P-Y, BARON S *et al.* Morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *Med Mal Infect*, 2005;35:492-499.
- Haut Comité de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 28 mai 2010. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151>
- PARASHAR UD, BURTON A, LANATA C *et al.* Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*, 2009;200:S9-15.
- GIAQUINTO C, VAN DAMME P, HUET F *et al.* Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis*, 2007;195:S36-44.
- MAST TC, DeMURO-MERCON C, KELLY CM *et al.* The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr*, 2009;9:11.
- GLEIZES O, DESSELBERGER U, TATOCHENKO V *et al.* Nosocomial Rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis*, 2006;25:S12-S21.
- BURNETT E, JONESTELLER C, TATE J *et al.* Global impact of Rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*, 2017;215:1666-1672.
- POELAERT D, PEREIRA P, GARDNER R *et al.* A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*, 2018;36:2243-2253.
- MARQUIS A, KOCH J. Impact of Routine Rotavirus Vaccination in Germany: Evaluation Five Years After Its Introduction. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e109-116.
- STANDAERT B, ALWAN A, STRENS D *et al.* Improvement in hospital Quality of Care (QoC) after the introduction of

- rotavirus vaccination: An evaluation study in Belgium. *Hum Vaccines Immunother*, 2015;11:2266-2273.
24. PRELOG M, GORTH P, ZWAZL I *et al*. Universal Mass Vaccination Against Rotavirus: Indirect Effects on Rotavirus Infections in Neonates and Unvaccinated Young Infants Not Eligible for Vaccination. *J Infect Dis*, 2016;214:546-555.
25. ZLAMY M, KOFLER S, ORTH D *et al*. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*, 2013;13:112.
26. GLASS RI, PARASHAR UD. Rotavirus vaccines - Balancing intussusception risks and health benefits. *New Engl J Med*, 2014;370:568-570.
27. PAYNE DC, BAGGS J, ZERR DM *et al*. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*, 2014;58:173-177.
28. SHEKARIAN T, SIVADO E, JALLAS AC *et al*. Repurposing rotavirus vaccines for intratumoral immunotherapy can overcome resistance to immune checkpoint blockade. *Sci Transl Med*, 2019;11:eaat5025.

E. Privat n'a pas de lien d'intérêt. A. Martinot a déclaré des liens d'intérêt avec Pfizer, GSK vaccins, MSD, Sanofi-Pasteur en tant que consultant, intervenant ou auditeur invité.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.