

I Revues générales

Vaccins contre le rotavirus : réponses aux questions les plus fréquentes des pédiatres

Si la gastroentérite à rotavirus, infection quasi-obligatoire chez le nourrisson, est le plus souvent bénigne, elle est responsable d'un fardeau important en France et dans le monde. Nous disposons de vaccins efficaces et bien tolérés, meilleur moyen de prévention contre cette maladie. Malgré un recul de plus de 15 ans sur l'utilisation de ces vaccins et une recommandation de vaccination généralisée des nourrissons en France depuis juin 2022 pour tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, la couverture vaccinale peine à augmenter. Voici des éléments de réponses aux questions que se posent les médecins vaccinateurs.



M.-A. DOMMERGUES

Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, LE CHESNAY, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique et expert Infovac-France.

Pourquoi l'infection à rotavirus concerne tous les nourrissons ?

Très résistants dans le milieu extérieur, persistant des heures à des semaines sur les surfaces et les objets, les rotavirus possèdent une forte contagiosité en raison notamment de leur faible dose infectieuse (l'ingestion de dix particules virales peut induire une infection) et de leur importante excrétion dans les selles lors de l'infection (10^8 à 10^{12} virions/mL de selle, pendant 1 à 4 semaines) [1]. Ces virus sont transmis par voie féco-orale directe ou indirecte, le plus souvent manuportée. Ainsi, il s'agit d'une infection quasi-obligatoire et à l'âge de 5 ans, pratiquement tous les enfants auront été infectés au moins une fois, quel que soit l'endroit où ils sont nés [2]. Les rotavirus sont responsables de la majorité des gastroentérites aiguës (GEA) d'origine virale du nourrisson de 6 mois à 2 ans, ce qui représente en France métropolitaine, 30 à 50 % des GEA du nourrisson [3].

Quel est le fardeau des GEA à rotavirus dans le monde ?

Avant l'introduction de la vaccination, le rotavirus était la principale cause mondiale de diarrhées aiguës, responsable de déshydratation et d'hospitalisation chez les enfants de moins de 5 ans [2]. Avant le lancement des programmes de vaccination, les rotavirus causaient chaque année environ 111 millions de GEA dans le monde, 25 millions de consultations médicales, 2 millions d'hospitalisations et plus de 500 000 décès [2, 4]. Plus de 95 % des décès concernent des pays à faibles et moyens revenus [5]. Entre 2013 et 2017, le nombre annuel de décès d'enfants dus au rotavirus a diminué grâce à la vaccination, se situant entre 122 000 et 215 000, selon les estimations, soit une baisse de 59 % à 77 % depuis 2000 [2].

Quel est le fardeau de cette maladie en France ?

Dans les pays disposant d'un bon système de santé, elle n'entraîne pas de compli-

Revue générale

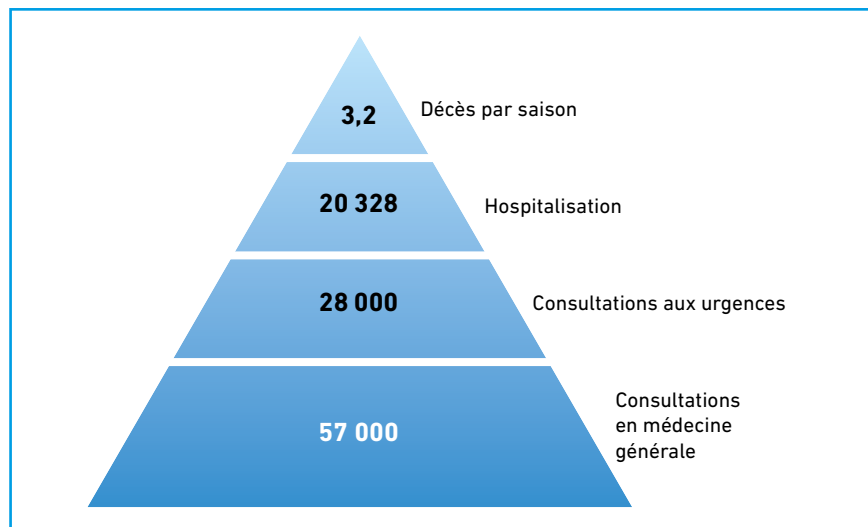


Fig. 1 : Fardeau de l'infection à rotavirus en France.

cations à long terme et est très rarement létale. Elle représente néanmoins une surcharge au niveau des consultations ambulatoires et des hôpitaux et a un coût social non négligeable. En France, on estime à 430 000 le nombre annuel de cas de GEA à rotavirus. Chaque année, ces infections génèrent chez les enfants de moins de 3 ans plus de 57 000 consultations en ville, 28 000 passages aux urgences, plus de 20 000 hospitalisations et environ 3 décès [1] (**fig. 1**). Comme le pic épidémique des GEA à rotavirus (GEA-RV) se situe en hiver, cette maladie sollicite des ressources hospitalières à une période où les virus respiratoires provoquent déjà régulièrement une pénurie de lits.

De plus, les flambées d'infections nosocomiales à rotavirus génèrent une charge supplémentaire pour les services hospitaliers concernés. En période épidémique, les rotavirus sont les principaux responsables d'infections nosocomiales en pédiatrie, touchant 4 à 15 % des nourrissons hospitalisés [1, 6]. Ceci s'explique par la grande contagiosité, la présence de rotavirus dans les selles en période présymptomatique et la fréquence des formes asymptomatiques de l'infection chez les très jeunes nourrissons. Ces GEA-RV touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection commu-

nautaire, et surviennent le plus souvent chez des enfants hospitalisés pour une pathologie respiratoire aiguë (65 %) [7]. Elles sont responsables d'un allongement de la durée de séjour des enfants hospitalisés (durée médiane de jours supplémentaires : 4,7 jours) et d'un nombre important de réadmissions [8].

Cette maladie a également un impact négatif sur la qualité de vie et sur la vie professionnelle des familles concernées. Entre 39 % et 91 % des parents d'enfants atteints de GEA-RV doivent s'absenter du travail. La durée médiane de ces absences est de 5 jours [9, 10].

L'allaitement maternel est-il suffisamment protecteur ?

Le lait maternel a des propriétés antimicrobiennes, antivirales et immuno-modulatrices. L'essentiel des anticorps apportés par le lait est de type IgA sécrétoires. Ils sont présents sur les muqueuses, constituant une première ligne de défense. Une méta-analyse regroupant six études a montré qu'un allaitement maternel exclusif pendant 6 mois réduisait de 38 % (OR = 0,62 ; IC95 % = 0,48-0,81) les infections à rotavirus chez l'enfant [11]. L'apport du lait maternel est donc utile mais secon-

daire et passif. Il ne peut pas remplacer la vaccination.

Quelle est la différence entre les deux vaccins commercialisés en France ?

Deux vaccins oraux (virus vivants atténués) contre les rotavirus, destinés aux nourrissons de moins de 6 mois sont disponibles, recommandés et remboursés. La vaccination nécessite deux ou trois doses selon le vaccin. Le Rotarix (RV1, GlaxoSmithKline) et le RotaTeq (RV5, MSD) ont obtenu une AMM en 2006. Le Rotarix est un vaccin monovalent contenant une souche de rotavirus atténuée RIX4414 d'origine humaine, de génotype G1P [8]. Le RotaTeq est un vaccin pentavalent réassortant humain (génotypes G1, G2, G3, G4 et P8) – bovin (souche WC3). Aucune étude comparative, prospective ou interventionnelle n'a été menée entre ces deux vaccins rotavirus et il n'y a pas de preuve d'une efficacité sur le terrain supérieure pour l'un d'eux. Ces deux vaccins confèrent une bonne immunité homotypique et hétérotypique contre les six combinaisons génotypiques (G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8], G9P [8] et G12P [8]) circulant majoritairement en France à ce jour [12].

La 1^{re} dose peut être administrée à partir de 6 semaines pour les deux vaccins (au plus tard à 12 semaines pour RotaTeq et à 16 semaines pour Rotarix), l'intervalle minimal entre les doses est de 4 semaines et le schéma vaccinal doit être terminé au plus tard à 24 semaines (6 mois) pour Rotarix et 32 semaines (8 mois) pour RotaTeq.

Pourquoi la vaccination RV est la meilleure stratégie de prévention ?

Il est impossible de prédire quel enfant risque de se déshydrater et il est difficile pour les parents de repérer les signes de déshydratation. Si la maladie est le

plus souvent bénigne, la guérison survenant spontanément en 4 à 7 jours, elle se complique de déshydratation aiguë nécessitant une prise en charge en milieu hospitalier chez un nourrisson atteint sur 50 [3]. L'association d'une diarrhée sévère, d'évolution rapide et imprévisible, à des vomissements, peut entraîner une déshydratation, des troubles électrolytiques, un état de choc et la mort en l'absence de prise en charge rapide et adaptée.

Quelle est la tranche d'âge plus à risque de complications ?

Avant l'âge de 3 mois, l'infection est souvent paucisymptomatique en raison d'une immunité passive d'origine maternelle. Chez le nourrisson plus âgé, si l'infection est asymptomatique dans près de la moitié des cas, elle peut se manifester par une GEA de sévérité variable. Les nourrissons de moins de 12 mois représentent 42 % des enfants consultant aux urgences pour GEA-RV et 45 % des enfants hospitalisés pour ce motif. Le choc hypovolémique sur GEA-RV est la 1^{re} cause de remplissage vasculaire à cet âge. Les nourrissons de 12 à 24 mois, quant à eux, sont les plus nombreux à consulter en ville chez le pédiatre ou le médecin généraliste (43 % des consultations) [1].

Quelle est la position de l'OMS concernant cette vaccination ?

En avril 2009, l'OMS a recommandé l'introduction de la vaccination généralisée contre les rotavirus pour les nourrissons dans tous les programmes nationaux de vaccination [13]. En 2023, 127 pays dans le monde, dont 28 en Europe, avaient suivi, complètement ou partiellement, cette recommandation [14].

Quelle est la recommandation en France ?

Cette vaccination est recommandée depuis juin 2022 pour tous les nour-

rissons âgés de 6 semaines à 6 mois, et a été intégrée au calendrier vaccinal en 2023.

La vaccination contre les rotavirus est-elle efficace ?

L'efficacité de cette vaccination a été démontrée dans les essais cliniques et confirmée en vie réelle.

Cette vaccination permet d'éviter environ 75-80 % des GEA-RV, 85-95 % des infections sévères et des hospitalisations dues aux rotavirus. Globalement, la vaccination permet d'éviter 40-60 % de toutes les hospitalisations pour GEA des nourrissons. Les données d'efficacité regroupées dans la méta-analyse Cochrane de 2021, issues de plus de 50 essais contrôlés randomisés (RV1 et RV5), ont montré une efficacité contre les GEA-RV sévères supérieure à 90 % chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de moins de 24 mois [15]. L'impact médian de la vaccination sur les hospitalisations et les consultations aux urgences pour GEA-RV dans les pays européens est une réduction de 80 % (15 études) chez les nourrissons de moins de 12 mois, pour une couverture vaccinale moyenne de 77 % [16].

Une réduction de 90 % des infections nosocomiales à rotavirus a été observée chez les enfants de moins de 5 ans en Belgique [17]. Des données confirment un impact significatif de la vaccination généralisée des nourrissons sur la diminution de l'absentéisme parental [18].

Cette vaccination est-elle aussi efficace dans les pays à forte mortalité ?

Toutes les données convergent vers une efficacité moindre dans les pays à forte mortalité (58 % contre les GEARV sévères avant 12 mois) [15]. En Afrique et en Asie, malgré des taux d'efficacité vaccinale 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. Ces différences de performance des vaccins rotavirus observées dans les milieux à mortalité élevée sont probablement multifactorielles, comportant la force de l'infection à rotavirus (charge virale) et les co-infections avec d'autres pathogènes intestinaux, mais aussi des facteurs nuisant à l'immunogénicité, tels que l'entéropathie environnementale, la malnutrition, le microbiome et le virome intestinaux, les taux élevés d'anticorps transplacentaires [2].

L'allaitement maternel diminue-t-il la réponse immune aux vaccins rotavirus ?

Le lait maternel contient des anticorps IgA anti-rotavirus et d'autres facteurs de l'immunité innée qui inhibent la réplication des rotavirus *in vitro*. Ces facteurs pourraient diminuer l'immunogénicité des vaccins oraux contre le rotavirus, en particulier si l'allaitement a lieu peu de temps avant l'administration du vaccin. Une étude n'a pas montré de différence d'immunogénicité du vaccin rotavirus s'il est administré pendant l'allaitement ou à 1 heure d'écart [19].

Existe-t-il une immunité collective avec ces vaccins ?

Les vaccins contre les rotavirus confèrent une protection indirecte des populations non vaccinées, notamment chez les enfants non éligibles à la vaccination et chez les adultes âgés de plus de 65 ans. Les enfants non-vaccinés de l'entourage proche ont une incidence de GEA-RV réduite de 17 à 76 % et un taux d'hospitalisations réduit de 25 à 77 % [20]. Cette efficacité indirecte varie selon la couverture vaccinale, les saisons et les groupes d'âge considérés. Cette immunité de groupe semble apparaître pour des taux de couverture vaccinale supérieurs à 65 %.

Revue générale

A-t-on un recul suffisant avec ces vaccins ?

Ces vaccins étant commercialisés depuis 18 ans, et largement utilisés dans le monde, nous disposons d'un recul très important et de nombreuses publications sur leur efficacité et leur tolérance. Les résultats concernant l'impact favorable de ces vaccins sont persistants.

Les vaccins rotavirus sont-ils bien tolérés ?

L'effet indésirable le plus fréquent reste un épisode diarrhéique bénin durant la semaine suivant la vaccination (~ 10 % des nourrissons). Les données de pharmacovigilance disponibles aux niveaux français, européen et mondial, ainsi que celles issues de la littérature n'ont mis en évidence aucun signal de sécurité. Les derniers rapports de tolérance ont conclu à une balance bénéfices/risques favorable de la vaccination rotavirus. L'augmentation du risque, très rare et transitoire d'invagination intestinale aiguë (IIA) post-vaccinale est aujourd'hui bien documentée. Elle est comprise entre 1 et 6 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés au regard d'une incidence basale annuelle d'IIA spontanées de 25 à 101 cas pour 100 000 nourrissons de moins de 1 an, dont le pic d'incidence survient naturellement entre le 4^e et le 7^e mois de vie [1]. Les données de surveillance après l'introduction des vaccins rotavirus montrent qu'il ne semble pas exister d'augmentation du nombre de cas global d'IIA [15], mais bien un surrisque transitoire dans les 7 jours suivant la 1^{re} dose de vaccin (RR 5,4), plus faible après la 2^e dose (RR 1,8). L'incidence globale des IIA a même diminué dans la 1^{re} année de vie dans certains pays (Royaume-Uni, Allemagne) après l'introduction de la vaccination [21, 22]. L'hypothèse d'un effet protecteur des vaccins rotavirus contre certaines IIA repose sur la constatation d'une augmentation du risque d'IIA après une GEA. Aucun des pays ayant introduit

cette vaccination dans son calendrier n'est revenu sur cette décision du fait de problème de tolérance.

Ces vaccins pourraient-ils avoir des effets collatéraux positifs ?

Les infections à rotavirus peuvent engendrer des convulsions. Une réduction du taux d'hospitalisation pour convulsion chez l'enfant a été rapportée dans plusieurs pays après l'introduction des vaccins rotavirus. Une revue de la littérature, publiée en 2022, montre que, sur treize études évaluant l'impact de la vaccination rotavirus sur les hospitalisations pour convulsion chez l'enfant de moins de 5 ans, une étude rapporte une augmentation, trois l'absence d'impact et neuf une réduction significative de ces hospitalisations [23]. Une diminution de l'incidence des cas de diabète de type 1 chez l'enfant a été observée en Australie et aux États-Unis après introduction de la vaccination rotavirus [24, 25] ainsi qu'une réduction significative de l'incidence de la maladie cœliaque chez les vaccinés en Finlande [26]. Ces effets positifs inattendus de la vaccination rotavirus sur l'incidence du diabète de type 1 et de la maladie cœliaque ont été récemment remis en question, car non confirmés dans une revue de la littérature portant sur sept publications impliquant plus de 5 millions d'enfants [27].

BIBLIOGRAPHIE

- Haute Autorité de santé. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins Rotarix et RotaTeq. Juin 2022. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail (ANSES).
- Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021. *Weekly epidemiological record*;2021;96:301-320.
- HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la Transparence, 1er avril 2015.
- PARASHAR UD, HUMMELMAN EG, BRESEE JS *et al.* Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*, 2003;9:565-572.
- TATE JE, BURTON AH, BOSCHI-PINTO C *et al.* 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.
- Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations. 29 novembre 2013.
- MARINOSCI A, DOIT C, KOEHL B *et al.* Nosocomial rotavirus Gastroenteritis. *Arch Pediatr*, 2016;23:1118-1123.
- Gervasi G, Capanna A, Mita V *et al.* Nosocomial rotavirus infection: an up-to-date evaluation of European studies. *Human Vaccin Immunother*, 2016;12:2413-2418.
- VAN DER WIELEN M, GIAQUINTO C, GOTHEFORS L *et al.* Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC family practice*, 2010;11:22.
- EDWARDS CH, BEKKEVOLD T, FLEM E. Lost workdays and healthcare use before and after hospital visits due to rotavirus and other gastroenteritis among young children in Norway. *Vaccine*, 2017;35:3528-3533.
- KRAWCZYK A, GLENDA LEWIS M, VENKATESH BT *et al.* Effect of Exclusive Breastfeeding on Rotavirus Infection among Children. *Indian J Pediatr*, 2016;83:220-225.
- CATES JE, AMIN AB, TATE JE *et al.* Do Rotavirus Strains Affect Vaccine Effectiveness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2021; 40:1135-1143.
- World Health Organization. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009;84:220-236.
- International Vaccine Access Center, Vaccine Information and Epidemiology Window (VIEW-hub). Current Vaccine Status.
- BERGMAN H, HENSCHKE N, HUNGERFORD D *et al.* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;11:CD008521.
- BURNETT E, JONESTELLER CL, TATE JE *et al.* Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality from Diarrhea. *J Infect Dis*, 2017;215: 1666-1672.

17. STANDAERT B, STRENS D, PEREIRA P *et al.* Lessons learned from long-term assessment of rotavirus vaccination in a high-income country: the case of the rotavirus vaccine Belgium impact study (RotaBIS). *Infect Dis Ther*, 2020;9:967-980.
18. STANDAERT B, VANDE MIEROOP ELS, NELEN V. Exploring the potential impact of rotavirus vaccination on work absenteeism among female administrative personnel of the City of Antwerp through a retrospective database analysis. *BMJ Open*, 2015;5:e0007453.
19. ALI A, MOMIN KAZI A, CORTESE MM *et al.* Impact of Withholding Breastfeeding at the Time of Vaccination on the Immunogenicity of Oral Rotavirus Vaccine—A Randomized Trial. *PLoS One*, 2015;10:e012762
20. SOARES-WEISER K, MACLEHOSE H, BERGMAN H *et al.* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;CD008521.
21. MC GEOCH LJ, FINN A, MARLOW RD. Impact of rotavirus vaccination on intussusception hospital admissions in England. *Vaccine*, 2020;38:5618-5626.
22. MARQUIS A, KOCH J. Impact of routine rotavirus vaccination in Germany: evaluation five years after its introduction. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e109-e116.
23. ARASA J, LÓPEZ-LACORT M, DíEZ-DOMINGO J *et al.* Impact of rotavirus vaccination on seizure hospitalizations in children: a systematic review. *Vaccine*, 2022;40:6711-6721.
24. PERETT K, JACHNO K, NOLAN TM *et al.* Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 Diabetes in children. *JAMA Pediatr*, 2019;173:280-282.
25. ROGERS MARY AM, BASU T, KIM C. Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001-2017. *Sci Rep*, 2019;9:7727.
26. HEMMIG HARLO M, LÄHDEAHO ML, MÄKI M *et al.* Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2019 ;38:539-541.
27. ZHANG X, XU XF, JIN J. Rotavirus vaccination and the risk of type 1 diabetes and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*, 2022;26:951127.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations à des congrès d'infectiologie, honoraires pour conférences ou participation à des groupes d'expert en vaccinologie (pour les laboratoires MSD et GSK).