Revues générales

Vaccins contre le rotavirus : pratique clinique

Depuis la recommandation de vaccination rotavirus de tous les nourrissons de 6 semaines à 6 mois en France, le nombre de questions posées par les médecins généralistes ou pédiatres aux experts d'Infovac-France (plateforme d'information sur les vaccinations), portant sur ce thème a augmenté. Cet article traite des principales questions qui se posent en pratique clinique quotidienne.

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

Faut-il administrer le vaccin oral contre les rotavirus avant ou après l'injection des autres vaccins recommandés à 2, 3 et 4 mois ?

On conseille de commencer la séance vaccinale par le vaccin rotavirus. Dans les premiers mois de vie, l'administration de solution sucrée est la technique la plus efficace pour diminuer la douleur liée aux vaccins injectables. Or, les vaccins rotavirus, très sucrés, sont aussi efficaces que l'administration de solutions sucrées avant vaccination [1].

Quelle est la conduite à tenir en cas d'administration de vaccins rotavirus différents aux 2e et 3e mois de vie ?

D'une façon générale, pour tous les vaccins, il est recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même produit. Bien que les deux vaccins soient différents dans leur conception, une étude prospective montre que l'alternance des deux vaccins est bien tolérée et que la réponse immunitaire est non inférieure à celle générée par l'immunisation avec un seul produit [2]. L'interchangeabilité est donc possible. Si l'enfant a reçu un Rotarix et un Rotateq, il suffit de compléter le schéma vaccinal avec l'un des deux vaccins.

Y a-t-il un intérêt à vacciner un nourrisson ayant eu une GEA précoce documentée à rotavirus ?

C'est la 1re infection qui est habituellement la plus grave et la vaccination contre les rotavirus vise à remplacer cette 1re infection. Le risque de forme sévère diminue avec le nombre d'infections : après une seule infection naturelle, 38 % des enfants sont protégés contre toute infection à rotavirus, 77 % contre la GEA-RV. Aucun enfant n'a eu de diarrhée modérée à sévère après deux infections, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques [3] (***fig. 1***). L'enfant peut s'infecter avec un autre génotype de rotavirus (jusqu'à cinq infections à rotavirus durant les 2 premières années de vie), et même s'il existe une immunité croisée (protection hétérotypique), l'infection avec un rotavirus ne protège pas contre toutes les autres souches. La vaccination permet de renforcer l'immunité acquise. On conseille généralement dans cette situation de faire une dose vaccinale 1 mois après la GEA, avec une seule dose si Rotarix ou deux doses si Rotateq.

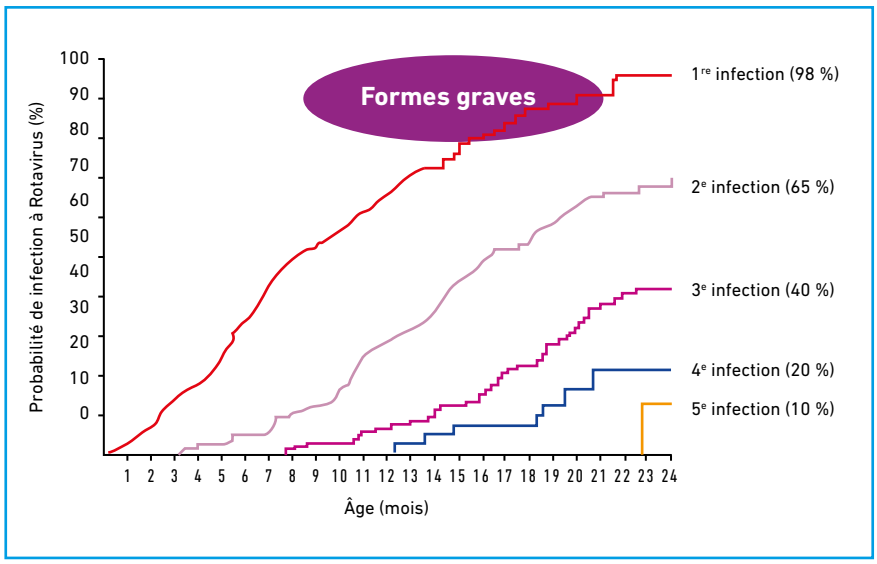

Fig. 1 : Probabilité d'infection à rotavirus chez le nourrisson.

Doit-on proposer une dose supplémentaire de vaccin rotavirus lorsque celui-ci est recraché ou vomi ?

D'une façon générale, pour les vaccins, une dose incomplète ne doit pas être comptée et le vaccin doit être administré de nouveau dans les plus brefs délais. Les vaccins contre les rotavirus font exception à la règle : dans les essais cliniques pré-AMM, le vaccin a rarement été craché ou régurgité et, dans ce cas, une dose de remplacement n'a pas été administrée. Le vaccin étant composé de virus vivants atténués, une dose minime permet la multiplication et donc une immunogénicité non nulle. De plus, l'efficacité d'une dose de Rotarix ou de deux doses de Rotateq est déjà très bonne. Donc, il n'est le plus souvent pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire, surtout s'il s'agit de la 2e ou 3e dose de vaccin (l'effet rappel dépend moins de la dose reçue par rapport à la primovaccination). Cependant, dans l'éventualité où la majeure partie du vaccin a été rejetée et qu'il s'agit du 1er vaccin rotavirus, une autre dose peut être donnée lors de la même consultation ou le plus rapidement possible.

Peut-on vacciner contre les rotavirus un enfant de 6 mois n'ayant aucun antécédent de GEA ?

Non, le schéma vaccinal doit être terminé avant 6 mois pour le Rotarix et 8 mois pour le Rotateq. Le motif est l'absence d'étude au-delà de cet âge, en raison du risque de coïncidence temporelle avec la période de survenue des invaginations intestinales aiguës spontanées.

Quels sont les risques liés à l'administration d'un vaccin rotavirus périmé ?

Il n'y a pas de risque à administrer un vaccin périmé en dehors de celui de l'inefficacité. Il est possible que les souches vaccinales ingérées n'aient pas complètement perdu leur pouvoir réplicatif et une dose faible de virions est suffisante pour induire une réponse immunitaire. Il faut donc compléter le schéma vaccinal, en donnant la prochaine dose 4 semaines après la 1re. Si la 1re dose a été totalement inefficace, malgré un schéma vaccinal qui sera dans ce cas incomplet, on s'attend à une bonne protection. En effet, une seule dose de Rotarix ou deux doses de Rotateq ont une efficacité proche de 90 % dans la prévention des GEA-RV. Les Québécois recommandent depuis 5 ans un schéma en deux doses de Rotateq avec une excellente efficacité.

Doit-on poursuivre le schéma vaccinal en cas de diarrhée persistante après la 1re dose ?

Les vaccins rotavirus, vivants atténués, suscitent la réponse immune en se répliquant dans le tube digestif pendant une dizaine de jours, avec un pic d'excrétion vers le 7e jour. En l'absence de déficit immunitaire, au-delà de 3 semaines, il est peu vraisemblable que la diarrhée soit encore liée à la réplication de la souche vaccinale. Il est possible qu'une infection digestive (à rotavirus ou autre agent infectieux) soit responsable de cette diarrhée. La seule façon de différencier souche sauvage d'une gastroentérite et souche vaccinale serait une analyse génomique. Une étude cherchant la présence de virus vaccinal dans les selles par PCR dans les mois suivant la vaccination par Rotateq a montré que l'excrétion prolongée de la souche vaccinale n'était pas rare (plus de 30 jours dans 30 % des cas, pouvant être observée jusqu'à 6 mois) mais asymptomatique [4]. Il est nécessaire d'explorer cette diarrhée persistante mais il n'y a pas de contre-indication à la poursuite du schéma vaccinal en dehors d'une immunodépression sévère.

Et en cas de rectorragie ?

Les rectorragies, que l'on observe parfois lors des GEA-RV, font partie des effets indésirables décrits après les vaccins rotavirus dans le suivi post-commercialisation. Il faut éliminer une IIA en urgence au moindre doute et faire une déclaration de pharmacovigilance pour que ces épisodes soient répertoriés afin d'en évaluer précisément la fréquence. Si ces rectorragies sont isolées, sans aucun autre symptôme (refus de boire,

Revues générales

vomissements, pleurs intenses, malaise) et résolutives, l'hypothèse d'une IIA est improbable. S'agissant d'un vaccin vivant atténué, le virus vaccinal peut provoquer des symptômes similaires (comme des selles glairo-sanglantes) au virus sauvage. D'autres pathologies fréquentes, comme une colite néonatale transitoire bénigne ou encore une infection intestinale virale ou bactérienne, peuvent expliquer les rectorragies. En pratique, devant des selles sanglantes sans autre symptôme, survenues après une dose de vaccin rotavirus, certains experts conseillent de poursuivre le schéma vaccinal (après arrêt des rectorragies) pour compléter la protection clinique, meilleure après vaccination complète. D'autres, sur le principe de sécurité, du fait d'une fréquente réticence des parents et devant l'efficacité même partielle de la 1re dose, ou dans l'hypothèse d'une diarrhée à rotavirus "naturelle" saisonnière intercurrente constituant en elle-même une stimulation antigénique à l'origine d'une immunité complémentaire et suffisante, préfèrent ne pas poursuivre le schéma vaccinal.

Comment parler du risque d'invagination intestinale aiguë ?

Les symptômes d'IIA sont suffisamment bruyants et intenses pour inciter les parents à consulter sans délai. Il faut centrer les efforts sur les professionnels de santé pour que le diagnostic soit évoqué et rapidement confirmé. Il n'en reste pas moins que l'information doit être délivrée systématiquement aux parents afin qu'ils puissent consulter un médecin dans les meilleurs délais en cas de symptômes inhabituels survenant chez leur bébé vacciné dans la semaine suivant la vaccination : accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, pâleur, vomissements, hypotonie, présence de sang dans les selles. Les parents doivent informer le médecin que leur enfant a reçu un vaccin rotavirus les jours précédents afin de lui permettre de prendre les mesures appropriées. Plus la prise en charge de l'IIA éventuelle est instituée tôt, plus elle sera efficace avec des moyens simples, évitant des complications. Il suffit d'expliquer aux parents les consignes de surveillance. À leur demande, l'information peut être plus complète, mentionnant qu'un phénomène d'occlusion intestinale appelé IIA peut se produire spontanément, en dehors de toute vaccination contre les rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ces vaccins. Cette légère augmentation du risque d'IIA dans la semaine suivant l'ingestion du vaccin est compensée par un effet probablement protecteur de la vaccination par la suite, du fait des GEA évitées.

La vaccination contre les rotavirus est-elle contre-indiquée chez les prématurés ?

Non. Les enfants prématurés sont à risque plus élevé de GEA-RV sévère que les enfants nés à terme, avec un taux d'hospitalisation majoré. De plus, ils ont moins bénéficié du transfert placentaire des anticorps maternels. Il est donc primordial de les protéger grâce à cette vaccination, en la débutant à partir de 6 semaines d'âge chronologique, comme les autres vaccins. Leur bonne tolérance et leur efficacité ont été démontrées lors des études pré-AMM, à partir de 25 semaines de grossesse pour le Rotateq et de 27 semaines pour le Rotarix, puis en vraie vie [5-7].

Est-il possible de vacciner les prématurés pendant leur séjour en néonatologie ?

Beaucoup d'enfants prématurés ne reçoivent pas leur vaccin rotavirus à 2 mois de vie dans la crainte d'une maladie sévère induite par la souche vaccinale vivante atténuée et de la transmission du virus vaccinal à d'autres enfants fragiles hospitalisés en néonatologie. Environ la moitié des enfants excrètent du virus vaccinal dans les selles après la 1re dose vaccinale mais la transmission aux non vaccinés est rare et induit généralement une infection asymptomatique [7]. Les vaccins rotavirus sont bien tolérés chez les prématurés hospitalisés, sans augmentation significative des infections nosocomiales, des complications gastro-intestinales ou des difficultés d'alimentation. Le risque d'excrétion virale et de transmission entre les nouveau-nés vaccinés et les contacts familiaux reste faible et ne l'emporte pas sur les avantages de la vaccination [7]. Les Anglais et les Australiens recommandent de vacciner les bébés contre les rotavirus durant leur séjour en néonatologie, selon le schéma standard.

La vaccination contre les rotavirus est-elle contre-indiquée en cas d'ATCD de chirurgie digestive ?

Non, la plupart du temps. Cette question fréquente peut concerner les nourrissons ayant subi une chirurgie pour occlusion intestinale sur *volvulus*, sténose du pylore ou encore entérocolite ulcéronécrosante. La vaccination rotavirus est contre-indiquée en cas d'ATCD d'IIA et chez les sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une IIA. Les pathologies qui constituent un facteur de risque d'IIA ont été listées par les Anglais (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) : diverticule de Meckel, lymphome, polypes du grêle, lipome, duplication digestive, hétérotopie gastrique, purpura rhumatoïde.

La vaccination contre les rotavirus est-elle contre-indiquée en cas de traitement maternel par un anti-TNF pendant la grossesse ?

Oui, l'ANSM a publié une note sur la contre-indication temporaire des vaccins vivants chez les nourrissons de moins de 1 an lorsque la mère a reçu

Revues générales

de l'Infliximab (anti- TNFα) pendant la grossesse et l'allaitement. Ces traitements sont de plus en plus souvent poursuivis chez les femmes enceintes souffrant de maladies auto-inflammatoires. La recommandation de l'ANSM fait suite au décès par BCGite généralisée d'un nourrisson, de mère traitée par Infliximab, ayant reçu un BCG à l'âge de 3 mois. Pour le BCG, la contre-indication pendant la 1re année de vie est la règle. Le ROR n'est proposé qu'à 12 mois. Il n'est pas décrit d'incident après vaccination contre les rotavirus. Chez les nourrissons souffrant de déficit immunitaire, les vaccins rotavirus peuvent entraîner des diarrhées prolongées. Parmi 40 nourrissons de mères traitées par anti-TNFα, vaccinés contre le rotavirus, des effets indésirables à type de fièvre ou diarrhée ont été rapportés chez 17 % d'entre eux, taux habituel après ce vaccin [7, 8]. Dans les pays où la vaccination est déjà largement implémentée, comme au Québec, les infections à rotavirus sont devenues rares, grâce à l'immunité collective, et la prudence est de mise : pas de vaccination rotavirus dans cette situation. Le guide canadien d'immunisation propose : "*Étant donné l'absence de données dans la littérature, l'évaluation de la balance bénéfice/risque doit être individuelle : si une forte immunité collective est obtenue, on peut sursoir à cette vaccination, mais si l'immunité collective reste insuffisante, le bénéfice à vacciner est plus important*". Actuellement en France, l'infection due aux rotavirus "sauvages" est tellement fréquente dans la 1re année de vie que l'on peut se poser la question de la balance bénéfices/risques, qui doit prendre en compte le risque de la maladie naturelle, comparé à celui d'un vaccin vivant atténué.

Cette vaccination est-elle autorisée en cas de traitement maternel avec d'autres biothérapies ?

Pour les autres biothérapies rarement utilisées pendant la grossesse, on recommande généralement par analogie aux anti-TNF (surtout si IgG1), de différer les vaccins vivants au-delà de l'âge de 6 mois. En réalité, la durée de contre-indication des vaccins vivants est fonction :

>>> **du passage transplacentaire de la molécule** (les IgG et de faibles taux d'IgA sont les seuls anticorps transmis de la mère au fœtus). L'affinité du type d'IgG pour le récepteur au fragment Fc des immunoglobulines est variable, avec un transport préférentiel des IgG1. Ainsi, les anticorps monoclonaux entiers avec un domaine Fc, particulièrement de type IgG1, sont transmis à des taux élevés au fœtus. Les formules ne contenant pas la portion Fc ou constituées de sous-classe d'IgG passant moins la barrière placentaire comme les IgG2, auront peu d'effet biologique sur le fœtus et le nouveau-né.

>>> **de la 1/2 vie d'élimination de la molécule.** Le Centre de référence sur les agents tératogènes (www.lecrat.fr) met à jour régulièrement toutes les données disponibles pour chaque molécule.

Et si la mère a reçu d'autres traitements immunosuppresseurs ?

L'impact d'autres immunosuppresseurs pendant la grossesse sur la fonction immunitaire du nourrisson est, bien sûr, fonction du type de traitement et de sa posologie. Dans une étude brésilienne, sur 24 nourrissons de mères recevant divers traitements (prednisone, azathioprine et tacrolimus ou ciclosporine), tous ont reçu un vaccin rotavirus et n'ont pas eu d'effets indésirables. Cependant, étant donné la portée limitée de l'étude sur l'innocuité du vaccin rotavirus chez les nourrissons exposés *in utero* à des agents immunosuppresseurs, il est prudent d'évaluer le rapport bénéfices/risques de cette vaccination au cas par cas. Les recommandations actuelles du Royaume-Uni et des États-Unis sont de ne pas administrer ce vaccin aux nourrissons ayant été exposés *in utero* à des agents biologiques, jusqu'à ce qu'ils aient atteint l'âge de 6 ou 12 mois respectivement [7].

Peut-on vacciner un nourrisson dont la mère a reçu des immunoglobulines polyvalentes en fin de grossesse ?

Oui. Les immunoglobulines ne contiennent que très peu d'anticorps anti rotavirus, et pas assez pour interférer avec un vaccin administré par voie orale qui agit essentiellement (exclusivement ?) sur l'immunité muqueuse. On considère que l'administration d'immunoglobulines n'interfère pas avec les vaccins polio oral et rotavirus.

Peut-on vacciner un nourrisson de mère VIH + ?

Les données du RCP du Rotarix, reposant sur un essai clinique incluant 100 nourrissons infectés par le VIH, sont en faveur de son utilisation en l'absence d'immunodépression sévère, ce qui est généralement le cas à cet âge [6]. D'autres études confirment la bonne tolérance de la vaccination des nourrissons nés de mère VIH+, quel que soit leur statut (infecté ou non) [7, 8]. En France, le problème se pose peu pour l'enfant car un nourrisson né de mère VIH+ bien suivi est exceptionnellement contaminé (< 1 %). On sait désormais, dès la naissance et avec une confirmation à 6 semaines, s'il est infecté ou non. Le risque que l'enfant vacciné transmette à sa mère ce virus vivant alors qu'elle est éventuellement immunodéprimée existe. Les Canadiens, Américains et Anglais s'accordent sur le fait que la vaccination d'un nourrisson protège les contacts familiaux immunodéprimés contre le rotavirus de type sauvage (infection quasi-obligatoire du nourrisson), et que ce bénéfice est jugé supérieur au faible risque de transmission du virus vaccinal. Pour minimiser le risque, une hygiène soigneuse des mains

est recommandée après le changement de couche du nourrisson vacciné.

Et en cas d'immunodépression sévère chez le nourrisson ?

Plusieurs cas d'effets indésirables (diarrhées, vomissements, fièvre, cassure pondérale) après vaccination rotavirus ont été rapportés chez des enfants ayant un déficit immunitaire combiné sévère. Cette pathologie est une contre-indication à toute administration de vaccin vivant atténué [5-7].

Peut-on vacciner un nourrisson de 2 mois ayant une agénésie thymique ?

L'absence de visualisation échographique ne suffit pas à poser le diagnostic d'agénésie thymique, qui nécessite un typage lymphocytaire. En attendant les résultats, les vaccins vivants (BCG et rotavirus étant les seuls à considérer à cet âge) sont contre-indiqués, mais les vaccins inactivés (hexavalent, Prevenar13, Bexsero et Neisvac) sont sans risque et recommandés sans délai.

Peut-on déléguer la vaccination rotavirus des nourrissons aux infirmiers ?

Même si la voie d'administration est orale, ce vaccin ne peut pas être donné par les parents. En revanche, les infirmiers peuvent administrer, sur prescription, l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal, y compris les vaccins rotavirus aux nourrissons. Les sage-femmes peuvent prescrire et administrer tous les vaccins (à l'exception des vaccins vivants chez les sujets immunodéprimés).

BIBLIOGRAPHIE

1. Taddio A, Flanders D, Weinberg E *et al.* A randomized trial of rotavirus vaccine *versus* sucrose solution for vaccine injection pain. *Vaccine*, 2015;33: 2939-2943.
2. Libster R, Mcneal M, Walter EB *et al.* Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*, 2016; 137: e20152603.
3. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ *et al.* Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*, 1996;335:1022.
4. Markkula J, Hemming M, Vesikari T. Detection of vaccine-derived rotavirus *strains* in nonimmunocompromised children up to 3-6 months after RotaTeq vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:296-298.
5. Rotateq Résumé des caractéristiques du produit. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230804160072/anx_160072_fr.pdf
6. Rotarix Résumé des caractéristiques du produit. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230113158270/anx_158270_fr.pdf
7. Chiu M, Bao C, Sadarangani M. Dilemmas With Rotavirus Vaccine: The Neonate and Immunocompromised. *Pediatr Infect Dis J*, 2019;38:S43-S46.
8. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C *et al.* Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018;16:99-105.

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).