

VACCINS CONTRE LES INFECTIONS A ROTAVIRUS

B. IVANOFF, R.I. GLASS

• OMS, Développement et Recherche en matière de Vaccins, Genève, Suisse; Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Centre for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, Georgia, USA.

Med. Trop. 2001 ; **61** : 262-263

L'OMS estime que 2,8 millions d'enfants meurent chaque année dans les pays en voie de développement des suites d'infections dues au rotavirus, *Vibrio cholerae*, *Shigella*, *Salmonella typhi* et *Escherichia coli* ETEC (Fig. 1).

L'amélioration des adductions d'eau et des systèmes d'égoûts entraîne une élimination progressive des infections dues aux quatre bactéries mentionnées précédemment, mais n'a que peu d'effet sur les infections dues au rotavirus. Il y a, en effet, le même pourcentage d'enfants hospitalisés pour diarrhées à rotavirus aux Etats-Unis qu'au Bangladesh ou en Indonésie. Il y a donc un besoin évident d'une action de prévention efficace qui pourrait être la vaccination. Il est important de savoir à quel âge apparaît le pic d'infection avant de penser à administrer un vaccin. Cet âge se situe en général au dessous de deux ans. Plus précisément, entre 6 et 24 mois dans les pays industrialisés et entre la première semaine de vie et l'âge de 18 mois dans les pays en développement. Il faut donc impérativement vacciner avant l'âge de 6 mois, c'est-à-dire inclure la vaccination dans le calendrier du PEV (Programme Elargi de Vaccination).

Nous présenterons tout d'abord dans cet exposé, les vaccins actuels et futurs contre les infections à rotavirus, puis nous aborderons les recommandations et les activités menées par l'OMS dans ce domaine.

LES VACCINS

Les vaccins développés actuellement sont préparés à partir de souches vivantes atténuées et sont tous administrés par voie orale en plusieurs doses (1,2). Le plus ancien est le

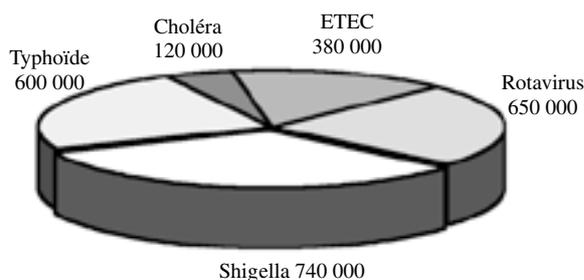


Figure 1 - Mortalité annuelle estimée dans le monde (due à cinq pathogènes).

Rotashield. D'autres candidats vaccins sont en cours d'évaluation, tandis que la recherche s'intéresse à l'utilisation de DNA, de NSP4 (*Non Structural Protein 4*) ou de VLP (*Virus Like Particle*) pour les vaccins futurs (3).

Vaccin oral Rotashield.

Le premier vaccin a été produit aux Etats-Unis par la firme Wyeth-Lederle sous le nom de Rotashield. Il s'agissait d'un vaccin tétravalent constitué de trois souches « reassortantes » humaine-rhésus pour les sérotypes G1, G2, G4 et d'une souche rhésus pour le sérotype G3. Ce vaccin a été évalué en Finlande, aux Etats-Unis et au Venezuela (4). Donné en trois doses dans le calendrier du PEV, à une concentration de 10^4 pfu, il a fait preuve d'un pouvoir protecteur de 85 à 100 % contre les diarrhées sévères à rotavirus et de 55 % contre toutes formes de diarrhées à rotavirus. Le but était atteint car on cherchait un vaccin capable d'éviter les déshydratations sévères qui entraînent généralement la mort chez le jeune enfant. Ce vaccin a obtenu sa licence d'utilisation de la FDA américaine en août 1998 et a été utilisé en routine aux Etats-Unis (1,2 millions de doses) jusqu'en octobre 1999, date à laquelle l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) décida de suspendre son utilisation à cause de cas d'invagination relevés chez quelques enfants vaccinés.

En réalité, le risque réel attribuable au vaccin n'est pas encore bien défini. Les premiers rapports donnaient des chiffres de 1 cas sur 2500 vaccinés ; quelques mois plus tard ces chiffres devenaient 1 sur 12700 pour arriver à 1 sur 60000. Une réunion de l'ACIP doit avoir lieu en septembre 2001 pour statuer à nouveau sur le principe d'une révision éventuelle de la suspension du Rotashield. D'autres candidats vaccins sont en développement.

Les candidats vaccins les plus avancés.

D'autres approches ont été prises par les producteurs Glaxo-SmithKline (GSK) et Merck (5). Le vaccin élaboré par GSK, appelé Rotarix, est un vaccin monovalent (séro-groupe G1) préparé à partir d'une souche pédiatrique atténuée par plusieurs passages successifs sur culture de cellule. Evalué en pays industrialisés, il a fait preuve d'une excellente efficacité contre les diarrhées sévères (100 %) et tous types de diarrhées (75 %). Il sera évalué en septembre 2001 en essai clinique de phase II en Afrique du Sud et au

Bangladesh. Le vaccin Merck est un vaccin pentavalent constitué de souches reassortantes humaines-bovines représentant les sérotypes G1, G2, G3, G4 et G9.

Les futurs vaccins.

Ces vaccins sont encore à un stade initial de recherche sur animal de laboratoire. Il s'agit de l'approche DNA qui, lorsqu'il est injecté à la souris, la protège d'une dose d'épreuve de souche homologue (6). Mary Estes au Texas a mis en évidence la présence de toxine chez le rotavirus, l'une d'entre elles, la NSP4 (*Non Structural Protein 4*), pourrait être un bon futur candidat vaccin. Enfin les VLP (*Virus Like Particle*) sont préparées par insertion de gènes codant pour des protéines d'enveloppe virale dans des baculovirus (virus d'insectes) qui vont exprimer ces particules virales vides, VLP, constituées uniquement des protéines souhaitées (VP2, VP4, VP6, VP7), dans des cellules d'insectes Sf9 co-infectées par différentes combinaisons de baculovirus (Estes).

LES RECOMMANDATIONS DE L'OMS

A la suite de la décision de suspendre l'utilisation en routine du Rotashield, l'OMS a organisé une réunion en février 2000 pour définir les futurs axes de recherche des vaccins anti-rotavirus pour les pays en voie de développement (7, 8). Six recommandations principales ont été émises. La plus importante concerne l'évaluation parallèle des candidats vaccins dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. Il est en effet important de rappeler que ces vaccins sont donnés par voie orale et que la réponse immunitaire locale au niveau de la muqueuse intestinale n'est pas la même dans les pays en développement. Il faut en général accroître la concentration en bactéries ou en particules virales d'un log pour obtenir une réponse équivalente à celle obtenue en pays industrialisés. Ceci a été démontré pour le choléra et le rotavirus. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cela. Une flore intestinale plus riche en anaérobies, la présence d'anticorps préexistants donnant des réactions croisées avec les antigènes présentés ou la présence d'une restriction génétique.

LES ACTIVITES DE L'OMS DANS LE DOMAINE DU ROTAVIRUS

A la suite de ces recommandations, l'OMS a engagé ou poursuivi un certain nombre d'activités dans quatre domaines.

Invagination.

Un document décrivant le statut actuel des cas d'invagination apparaissant naturellement dans le monde a été réalisé à partir des données de la littérature. Le même type de document à partir de données hospitalières est en cours de réalisation en Inde et au Venezuela.

Surveillance des souches.

Un réseau de surveillance des souches de rotavirus a été constitué en Afrique et en Asie. Le réseau africain est

constitué de 14 pays francophones et anglophones. Le réseau asiatique est constitué de 7 pays. Les premiers résultats montrent que le sérotype G1 prédomine dans la plupart des pays. Une exception pour le Viêt-Nam où G2 est prédominant.

Charge de la maladie.

Un protocole type a été préparé pour mener des études d'estimation de l'importance des infections à rotavirus entraînant une hospitalisation pour diarrhée sévère. Le but ultime étant d'évaluer l'impact de la vaccination sur le nombre d'hospitalisations dues aux infections à rotavirus.

Evaluation des candidats vaccins.

Le vaccin Rotarix sera évalué prochainement (septembre 2001) en phase II en Afrique du Sud et au Bangladesh. Aucune date précise n'est avancée actuellement pour l'évaluation du vaccin produit par Merck dans les pays en développement.

CONCLUSION

Il existe un besoin urgent de contrôler les diarrhées à rotavirus dans les pays en développement. On estime qu'en une année, il y a 65 morts par heure dans les pays en développement alors qu'il y en a 50 par an aux Etats-Unis.

Une évaluation parallèle du Rotashield dans les pays industrialisés et en développement aurait peut être conduit à une utilisation de ce vaccin en Afrique et en Asie, alors qu'il était suspendu aux Etats-Unis.

Le prochain vaccin ne sera disponible que dans 4 ou 5 ans. Pendant ce temps là, plus de 2 millions d'enfants décéderont de diarrhées à rotavirus.

REFERENCES

- 1 - GLASS R.I., LANG DR., IVANOFF B. et Coll. - Rotavirus from basic research to a vaccine. *J. Infect. Dis.* 1996 ; **174** : S1-S2.
- 2 - GLASS R.I., GENTSCH JR., IVANOFF B. New lessons for Rotavirus Vaccines. *Science* 1996 ; **272** : 46-48.
- 3 - CONNER M.E., ZARLEY C.D., HU B. et Coll. - Virus-like particles as a rotavirus subunit vaccine. *J. Infect. Dis.* 1996 ; **174** : S88-S92.
- 4 - PEREZ-SCHAEL I., GUNTINAS M.J., PERES M. et Coll. - Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in young children in Venezuela. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; **337** : 1181-1187.
- 5 - CLARK H.F., GLASS R.I., OFFIT P.A. et Coll. - Rotavirus vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA eds 1999. *Vaccines* (3rd ed) Philadelphia, PA ; WB Saunders Company, pp 987-1005.
- 6 - HERRMANN J.E., CHEN S.C., FYNAN EF. et Coll. - Protection against rotavirus infections by DNA vaccination. *J. Infect. Dis.* 1996 ; **174** : S93-S97.
- 7 - WHO - Report on consensus workshop : rotavirus vaccines for the immunization of children in developing countries. Geneva, 1997.
- 8 - BRESEE J., GLASS R.I., IVANOFF B. et Coll. - Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999 ; **17** : 2207-2222.