

Impact des vaccins contre les rotavirus dans les pays en développement

Delacour H

Fédération de biologie clinique, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
Saint Mandé Cedex.

Med Trop 2009; **69** : 327-332

RÉSUMÉ • Découverts en 1973, les rotavirus sont les premiers agents étiologiques des diarrhées aiguës sévères chez l'enfant de moins de 5 ans. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, ces virus provoqueraient annuellement le décès de plus de 600 000 enfants de moins de 5 ans, plus de 90% des décès survenant dans les pays en voie de développement. En 2006, deux vaccins vivants atténués oraux contre les rotavirus ont été mis sur le marché : le Rotarix™ et le RotaTeq™. Ces deux vaccins ont fait preuve d'une bonne innocuité et d'une excellente efficacité protectrice lors des essais pré-homologation menés en Europe, aux Etats-Unis et en Amérique Latine. Plusieurs pays d'Amérique Centrale et d'Amérique Latine ont déjà inscrit cette vaccination à leur calendrier vaccinal. Les pays africains et asiatiques attendent quant à eux les résultats de nouvelles études cliniques pour les inscrire à leur calendrier.

MOTS-CLÉS • Rotavirus, Vaccination, Pays en voie de développement

IMPACT OF ROTAVIRUS VACCINES IN DEVELOPING COUNTRIES

ABSTRACT • Rotaviruses discovered in 1973 are the most common cause of severe diarrheal disease in infants and young children world-wide. Annually rotavirus infections are estimated to cause the deaths of more than 600,000 children under the age of 5 years with more than 90% of fatalities occurring in developing countries. In 2006 two live oral attenuated rotavirus vaccines were licensed: the monovalent human rotavirus vaccine (RotarixT) and the pentavalent bovine-human, reassortant vaccine (RotaTeqT). Both vaccines demonstrated excellent safety and protective effectiveness in large pre-licensing trials conducted in Europe, the United States and Latin America. Several countries in Latin and Central America have already decided to include rotavirus vaccines into their national immunization program. African and Asiatic countries have postponed their decisions pending the results of further studies.

KEY WORDS • Rotavirus. Vaccination. Developing countries.

Les diarrhées aiguës représentent la troisième cause de mortalité infantile dans le monde après les infections périnatales et les infections respiratoires basses. Découverts en 1973, les rotavirus sont les premiers agents étiologiques des diarrhées aiguës sévères chez l'enfant de moins de 5 ans. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, ces virus seraient tous les ans à l'origine de 111 millions d'épisodes de diarrhées dans le monde, suscitant 25 millions de consultations, 2 millions d'hospitalisations et provoquant le décès de plus de 600 000 enfants de moins de 5 ans (1). Plus de 90% des décès surviennent dans les pays en développement, 11 pays regroupant à eux seuls près de 346 000 décès (Inde, Nigéria, République Démocratique du Congo, Ethiopie, Chine, Pakistan, Afghanistan, Bangladesh, Indonésie, Angola et Niger) (Tableau I) (2). Ces quelques données expliquent l'importance des recherches entreprises afin de comprendre la physiopathologie des gastro-entérites à rotavirus et de développer des stratégies de prévention efficaces au premier rang desquelles figure la vaccination.

En août 1998, l'autorisation de mise sur le marché, aux Etats-Unis, d'un premier vaccin anti-rotavirus (Rotashield®, Wyeth Lederle Vaccines) a marqué un progrès significatif sur le chemin de la prévention de la morbidité associée aux diarrhées à rota-

Tableau I. Impact potentiel de la vaccination anti-rotavirus dans les pays présentant la plus forte mortalité liée aux infections à rotavirus.

Pays	Nombre annuel de décès liés aux rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans	Taux de mortalité lié au rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans (1)	Nombre de décès prévenus à l'aide d'une vaccination contre les rotavirus d'une efficacité de (2) :		Couverture vaccinale pour le DTP3 (3)
			50%	90%	
Inde	122 270	102	33 624	60 524	55
Nigéria	49 974	228	13 493	24 287	54
R.D. Congo	30 444	281	11 721	21 098	77
Ethiopie	27 424	213	9 873	17 771	72
Chine	27 349	32	12 717	22 891	93
Pakistan	19 933	95	8 272	14 890	83
Afghanistan	17 992	338	6 927	12 468	77
Bangladesh	15 382	89	6 786	12 183	88
Indonésie	12 970	60	4 540	8 171	70
Angola	11 229	389	2 470	4 447	44
Niger	10 884	392	2 122	3 820	39

(1) taux de mortalité pour 100 000 sujets de moins de 5 ans; (2) estimation effectuée en se basant sur une couverture vaccinale identique à celle du DTP3 dans chaque pays; (3) : estimation OMS-UNICEF 2006

• Correspondance : familledelacour@gmail.com

virus. Peu de temps après, ce vaccin était recommandé et inclus dans le programme de vaccination des enfants aux Etats-Unis (3). Cependant, après neuf mois d'utilisation et la vaccination de plus de 800 000 enfants, il a été retiré à la suite de plusieurs cas d'invagination intestinale survenant une à deux semaines après la vaccination (4). Après cet échec, d'autres candidats vaccins ont été développés, deux recevant leur autorisation de mise sur le marché en 2006 : le Rotarix™ (vaccin contre les rotavirus humain monovalent) et le RotaTeq™ (vaccin réassorti bovin-humain pentavalent). L'objectif de ce travail est de présenter l'intérêt de ces vaccins contre les rotavirus dans les pays en développement.

Rotavirus : aspects virologiques et épidémiologiques

Aspects virologiques

Les rotavirus constituent un genre de la famille des *Reoviridae*. Ils sont répandus dans tout le règne animal et peuvent infecter la plupart des jeunes mammifères et certains oiseaux. Bien qu'il n'existe pas de barrière d'espèce, un rotavirus animal pouvant infecter l'homme, les virus humains et animaux isolés sur le terrain appartiennent généralement à des types différents.

D'un point de vue structural, les rotavirus sont des virus non enveloppés à symétrie icosaédrique présentant en microscopie électronique un aspect en balle de golf ou de roue (*rota* en latin) à l'origine de leur dénomination (Fig. 1). Leur génome est constitué de 11 segments d'ARN bicaténaire codant les protéines structurales (VP1 à VP4, VP6 et VP7) et les protéines non structurales (NSP1 à 6) (5). Trois des protéines structurales (VP6, VP7 et VP4) possèdent des propriétés antigéniques qui jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire de l'hôte et dans le développement d'un vaccin.

La protéine majeure de capsid interne VP6 est la plus abondante et la plus immunogène du virus. Elle porte les déterminants antigéniques qui permettent de classer les rotavirus en sept groupes antigéniques distincts (groupes A à G). Seuls les rotavirus des

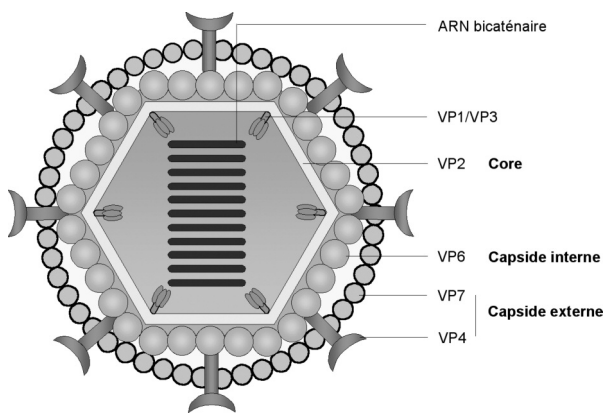


Figure 1. Représentation schématique de la structure de la particule virale. Le génome (ARN bicaténaire segmenté) est entouré de trois couches protéiques. La couche la plus interne, le core, est majoritairement constituée de VP2, la couche intermédiaire, ou capsid interne, est constituée de VP6. La couche la plus externe, ou capsid externe, est constituée de deux protéines VP4 et VP7.

groupes A, B et C ont été isolés chez l'homme, la quasi-totalité des souches appartenant au groupe A. Des souches du groupe B ont été associées à des épidémies de gastro-entérites chez des adultes en Chine et des souches du groupe C sont isolées sporadiquement sur tous les continents. VP6 possède un autre domaine antigénique permettant de distinguer deux sous-groupes (I et II) parmi les rotavirus humains du groupe A.

Les protéines de capsid externe VP7 et VP4 portent des déterminants antigéniques de type et induisent la synthèse d'anticorps neutralisants. VP7 est le constituant principal de la capsid externe. Antigène majeur de neutralisation, il possède six domaines variables à la base de la spécificité antigénique de type G (pour glycoprotéine). Pour les rotavirus du groupe A, 14 sérotypes G (notés G1 à G14) ont été identifiés. L'étude du gène 9 codant VP7 (génotypage G) a permis d'identifier 14 génotypes superposables aux sérotypes. VP4, composant mineur de la capsid externe, forme des spicules à la surface du virus lui conférant son aspect de roue. Elle porte les déterminants antigéniques de type P (pour « sensible aux protéases »), 10 sérotypes (P1A, P1B, P2 ...) étant distingués parmi les rotavirus du groupe A. Cependant, l'analyse du gène 4 codant VP4 (génotypage P) a abouti à une classification différente des sérotypes en distinguant plus de 20 génotypes P. Il en résulte une double nomenclature dans la désignation des types P de rotavirus, le génotype étant mentionné entre crochets (5).

La classification complète d'une souche de rotavirus comprend l'origine animale, le groupe, le sérotype ou le génotype G, le sérotype P et le génotype P. Ainsi, la souche de rotavirus humain Wa est décrite comme : Hu,A,G1,P1A [8].

Aspects épidémiologiques

Ces dernières années, de nombreuses études d'épidémiologie moléculaire se sont attachées à définir les sérotypes et/ou les génotypes des souches de rotavirus impliquées dans les infections humaines. Les sérotypes et génotypes les plus fréquemment retrouvés sont les types G1 à G4 (> 95 % des souches) et les types P[4] et P[8]. Les associations les plus répandues sont G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G4P[8]. Toutefois, les rotavirus de type G1-G4 ne sont pas les seuls à circuler chez l'homme. Ainsi, des rotavirus de type G5, G6, G8, G9, G10 ou de type P[6], P[9], P[11], P[13], P[14] ou P[19] ont été isolés dans différentes régions du monde. Ces souches de type G ou P inhabituels sont surtout localisées géographiquement dans les pays en développement (Afrique, Inde, Bangladesh, Brésil), où elles peuvent être majoritaires par rapport aux types conventionnels. Ainsi, dans certaines régions du Brésil, les souches G5, G8 et G10 peuvent représenter 45% des isolats et en Inde, 43% des souches sont de type P[6] fréquemment associé au type G9. Des souches de type G9 sont également retrouvées en Australie, au Bangladesh, aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne. L'introduction des vaccins pourrait favoriser l'émergence épidémiologique de ces souches « atypiques » échappant au contrôle de la protection vaccinale (5-7).

Réponse immunitaire naturelle contre les rotavirus

Les mécanismes de la réponse immunitaire induite par l'infection à rotavirus sont complexes et ne sont que partiellement connus. Ils comprennent les réponses innées et adaptatives de l'hôte, cette dernière étant la mieux documentée.

Impact des vaccins contre les rotavirus dans les pays en développement

La réponse immunitaire adaptative comprend la production d'anticorps spécifiques, systémiques et muqueux, qui semblent jouer un rôle important à la fois dans la résolution de la maladie et dans la protection de l'hôte contre les réinfections. La protéine VP6 induit la synthèse d'anticorps non neutralisants, les anticorps intestinaux de type IgA jouant un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte. Les anticorps neutralisants induits par les protéines VP4 et VP7 interviennent dans les mécanismes de protection homotypique (vis-à-vis de souche de même type) et hétérotypique (vis-à-vis de souches de type différent). L'efficacité de la protection induite par l'infection naturelle à rotavirus est corrélée aux taux d'anticorps spécifiques systémiques et muqueux. La réponse immunitaire adaptative spécifique du rotavirus comprend également une composante cellulaire qui est encore très peu connue chez l'homme mais qui semble jouer un rôle non négligeable dans la défense contre l'infection chez la souris.

Au total, l'infection naturelle protège partiellement et progressivement contre les réinfections et leur gravité. Ainsi, une primo-infection ne protège pas le jeune enfant contre une réinfection par le rotavirus, mais elle le protège contre une maladie sévère lors de cette réinfection, l'efficacité de cette protection augmentant à chaque nouvelle infection. Cette protection s'exerce vis à vis des réinfections par souches de rotavirus de même sérotype et de sérotype différent (8-9).

Vaccins contre les rotavirus

• Justifications et objectifs de la vaccination

La décision de développer et de promouvoir l'utilisation des vaccins pour la prévention des maladies à rotavirus est fondée principalement sur deux considérations :

(i) l'épidémiologie des infections à rotavirus : le fait que le taux d'infection à rotavirus soit le même dans les pays en développement et dans les pays développés démontre que l'amélioration des conditions d'hygiène ne suffit pas, à elle seule, à prévenir ces infections.

(ii) l'histoire naturelle de la maladie : l'infection naturelle aboutit à une protection, comme cela a été précédemment évoqué.

L'objectif de la démarche vaccinale est d'obtenir une protection comparable à celle de l'infection naturelle. Le but de la vaccination est donc de prévenir la survenue de gastro-entérites sévères dues à des rotavirus chez les enfants de moins de deux ans. Cette vaccination doit être efficace non seulement contre les sérotypes les plus fréquents mais aussi contre les souches de sérotype plus rares mais qui prédominent localement ou qui tendent à émerger depuis peu (10-11).

• Vaccins contre les rotavirus actuellement disponibles

Après le retrait du vaccin Rotashield®, vaccin obtenu à partir d'une souche simienne recombinée avec du virus humain, les efforts dans le domaine de la vaccination contre les rotavirus n'ont pas été relâchés et ont abouti à l'autorisation de mise sur le marché de deux vaccins en 2006. Ces vaccins vivants atténués résultent de deux approches différentes (Tableau II) (12).

• Vaccin Rotarix™ (Glaxo Smith Kline)

La première approche, ayant abouti au développement du vaccin Rotarix™, repose sur l'existence d'une réponse immunitaire hétérotypique conférée par l'infection naturelle. La vaccination à l'aide d'un sérotype de rotavirus induira une protection contre plu-

sieurs sérotypes différents. Le Rotarix™ est un vaccin oral vivant préparé à partir d'une souche G1P1A [8] isolée à partir d'un cas de gastro-entérite infantile. Cette souche a été atténuée par de nombreux passages en culture cellulaire puis purifiée par dilution limite et enfin cultivée sur cellules Vero pour obtenir la souche vaccinale finale (HRV RIX4414) (13).

• Vaccin Rotateq™ (Sanofi Pasteur MSD)

La seconde approche de développement des vaccins contre les rotavirus repose sur le caractère segmenté du génome des rotavirus et les possibilités de réassortiment génétique du virus lors de co-infections. Cette approche utilise des souches réassortantes de rotavirus animal-humain. Ces souches combinent le bagage génétique de la souche animale, naturellement normalement atténuée pour l'homme, et un nombre limité de gènes de rotavirus humain spécifiquement choisis codant les protéines antigéniques de la capside externe du virus (VP4 et/ou VP7). Les vaccins ainsi développés combinent plusieurs souches recombinantes de rotavirus animal-humain.

Le vaccin RotaTeq a été développé selon cette approche en utilisant comme fond génétique la souche de rotavirus bovin WC3 (G6P7[5]), moins pathogène pour l'homme que la souche simienne utilisée dans le Rotashield™. Le RotaTeq™ est un vaccin pentavalent : quatre souches réassorties expriment une des protéines VP7 G1, G2, G3 ou G4 provenant des souches humaines et la protéine VP4 P7[5] issue de la souche bovine ; la cinquième souche virale réassortie exprime la protéine VP4P1A[8] provenant de la souche humaine et la protéine G6 provenant de la souche bovine (Fig. 2) (14).

Innocuité et efficacité des vaccins commercialisés

L'innocuité et l'efficacité de ces deux vaccins ont été démontrées dans des essais cliniques de grande ampleur dans les pays industrialisés et dans certains pays en voie de développement (15).

Concernant l'innocuité, les données rassurantes obtenues au stade de la pré-homologation ont été confirmées par la pharmacovigilance post mise sur le marché. Aux Etats-Unis, où en août 2007 près de 9,1 millions de doses de RotaTeq™ ont été distribuées, les données n'indiquent pas que ce vaccin soit associé à une invasion, sous réserve qu'il soit administré selon le schéma vaccinal pré-établi (dernière administration avant l'âge de 26 semaines). De plus, plusieurs études sur les effets des vaccins après leur mise sur le marché et sur l'innocuité de ces deux vaccins sont en cours en Amérique Latine, dont les données seront probablement disponibles à la fin de cette année. Dans de rares cas, des symptômes bénins et transitoires peuvent être associés à la vaccination anti-rotavirus.

Dans les essais effectués en Europe, en Amérique Latine et aux Etats-Unis, ces deux vaccins ont fait la preuve d'une excellente efficacité protectrice (85-98%) contre les infections graves à rotavirus. Le Rotarix™ se révèle très efficace contre les infections graves provoquées non seulement contre les souches d'origine du vaccin (G1P[8]), mais aussi contre les souches G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. Bien que plus faible, le Rotarix™ possède également une efficacité contre les souches G2P[4], ce qui indique que ce vaccin exerce un certain effet protecteur, même contre les souches qui ne contiennent pas les protéines VP4 et VP7 retrouvées dans le vaccin.

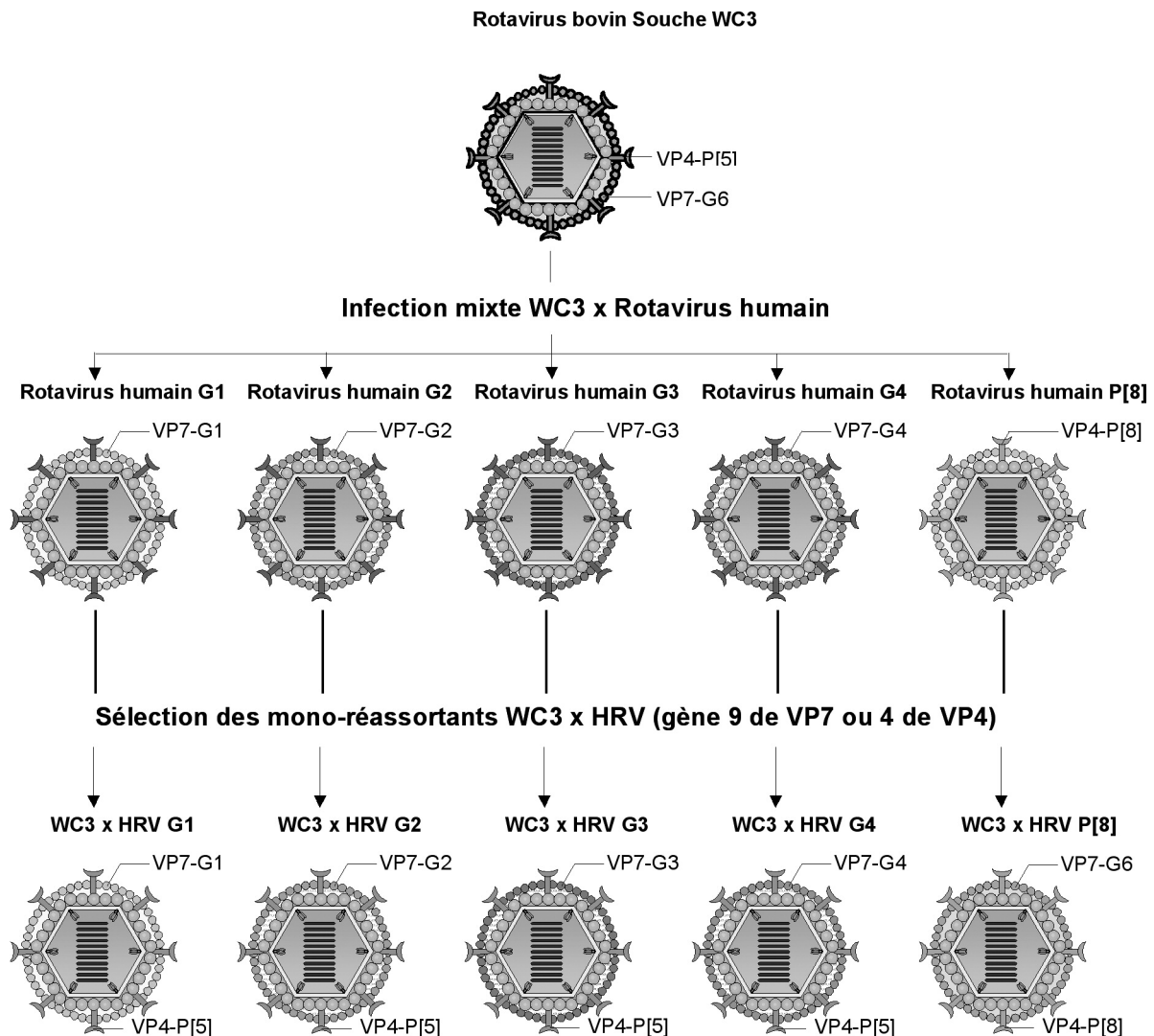


Figure 2. Représentation schématique du processus de fabrication du vaccin RotaTeq™. Vaccin réassortant animal-humain pentavalent, le RotaTeq™ utilise comme fond génétique la souche bovine WC3 (G6,P[5]). Après coculture avec un panel de souches de rotavirus humains (G1, G2, G3, G4 et P[8]), les virus bovins mono-réassortants vis-à-vis de VP7 des rotavirus humains sont sélectionnés pour entrer dans la composition du vaccin. Une souche mono-réassortante vis-à-vis de VP4 est également incluse dans le vaccin pentavalent.

Vaccin anti-rotavirus : quelle place dans les pays en développement ?

En novembre 2005, le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) a estimé que l'introduction des vaccins anti-rotavirus étaient appropriée dans les pays ou régions où les essais de phase III avaient été menés avec succès (15). Ainsi, en mars 2006, le Brésil a inscrit la vaccination anti-rotavirus à l'aide du Rotarix™ dans son calendrier vaccinal national. L'efficacité observée est proche de celle obtenue lors des tests pré-homologation, la protection vis-à-vis des infections graves aux norovirus de type G2P[4] étant plus faible (42 - 67 % d'efficacité clinique) (16). Depuis, d'autres pays d'Amérique Latine ou d'Amérique Centrale ont introduit cette vaccination dans leur calendrier vaccinal, des études visant à évaluer leur efficacité étant actuellement en cours (17).

En 2007, le SAGE a également recommandé la réalisation d'études en Afrique et en Asie afin d'évaluer l'efficacité de la vac-

ination contre les rotavirus dans les populations de ces pays. Différents travaux ont modélisé l'impact potentiel de la vaccination contre les rotavirus dans les pays en développement en se basant sur les efficacités obtenues au cours des tests pré-homologation (2, 17, 18). Ainsi, selon Naghipour *et al.*, la vaccination contre les rotavirus permettrait de prévenir plus de 200 000 décès d'enfants de moins de 5 ans chaque année dans les 11 pays actuellement les plus touchés par ces infections (tableau I). Cependant, l'efficacité réelle de la vaccination pourrait être moindre, l'immunogénicité du Rotarix™ semblant plus faible chez les enfants au Bangladesh ou en Afrique du Sud. Ainsi, une réponse immunitaire post-vaccinale n'a été observée que chez 44 % des enfants sud-africains contre 61 à 65 % des enfants en Amérique du Sud et 73 à 96 % des enfants finlandais (19, 20). Bien qu'elle ne reflète qu'imparfaitement l'efficacité réelle de la vaccination, cette plus faible immunogénicité est évocatrice d'une efficacité plus modérée de la vaccination dans ces pays.

Impact des vaccins contre les rotavirus dans les pays en développement

Tableau II. Comparaison des principales caractéristiques du Rotarix™ et du RotaTeq™

	Rotarix™	RotaTeq™
Composition	Rotavirus humain (souche RIX4414 G1P[8])	Rotavirus réassortant humain-bovin contenant les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P[8]
Quantité en antigènes par doses	10 ⁶ DICC50 (1) 1 dose : 1 mL	G1 : 2,2 x 10 ⁶ UI G2 : 2,8 x 10 ⁶ UI G3 : 2,2 x 10 ⁶ UI G4 : 2,0 x 10 ⁶ UI P[8] : 2,3 x 10 ⁶ UI 1 dose : 2 mL
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour solution buvable	Solution buvable
Posologie		
- Nombre de doses	2 doses	3 doses
- Age d'administration de la première dose	A partir de l'âge de 6 semaines	A partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines
- Intervalle entre deux doses	Au moins 4 semaines	Au moins 4 semaines
- Age maximal à la dernière administration	Les deux doses doivent être administrées préférentiellement avant l'âge de 16 semaines et obligatoirement avant l'âge de 24 semaines	Les trois doses doivent être administrées préférentiellement avant l'âge de 20-22 semaines et obligatoirement avant l'âge de 26 semaines
Précautions de conservation	A conserver entre + 2°C et +8°C	

(1) Nombre de doses infectieuses en culture cellulaire

En effet, de nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'une réduction de l'efficacité des vaccins contre les rotavirus dans les pays en développement : (i) les différences importantes dans l'épidémiologie des infections à rotavirus entre le monde industrialisé et les pays en développement avec la diversité des souches circulantes ; (ii) les affections rencontrées chez l'enfant, notamment les infections concomitantes par d'autres agents pathogènes entériques, qui peuvent interférer avec la prise du vaccin ; (iii) les concentrations élevées d'anticorps antirotavirus dans le lait maternel ; (iv) l'administration concomitante du vaccin buvable préparé à partir de poliovirus, qui se réplique également dans l'intestin ; (v) ou des facteurs qui altèrent la réponse immunitaire de l'hôte (malnutrition, infection à VIH, paludisme ou tuberculose) (21).

Dans ce contexte, des études d'efficacité clinique de phase III randomisées, en double aveugle, contre placebo, sont en cours dans 5 pays d'Afrique et 2 d'Asie : Malawi et Afrique du Sud pour le Rotarix™, Kenya, Mali, Bangladesh et Vietnam pour le RotaTeq™. Les sites de ces essais cliniques africains et asiatiques comprennent les pays où la mortalité liée aux infections par rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans est la plus élevée selon l'OMS. Les résultats complets de tous ces essais, disponibles à la fin de cette année, serviront de cadre de travail pour déterminer l'efficacité des vaccins et leur intérêt dans les régions les plus défavorisées du monde (22).

Tout laisse à penser que même avec une efficacité modérée dans les pays en voie de développement par rapport aux pays développés, les vaccins contre les rotavirus auront un bon rapport coût/efficacité et entraîneront d'important bénéfices sur le plan de la santé publique en prévenant un grand nombre de décès.

Anticipant sur les résultats de ces essais, le Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI ou Alliance Mondiale pour les vaccins et les immunisations), la Fondation Bill et Melinda Gates

encouragent et soutiennent l'accélération de la mise à disposition des vaccins contre les rotavirus dans les pays les plus pauvres du monde. Ainsi, le GAVI soutient des pays comme l'Inde, le Nigéria ou l'Éthiopie afin qu'ils puissent inscrire la vaccination contre les rotavirus dans leur programme national de vaccination dès 2010 si les résultats des essais sont concluants (23, 24).

Conclusion

La mise sur le marché en 2007 du Rotarix™ et du RotaTeq™ a marqué un progrès significatif sur le chemin de la prévention de la morbidité associée aux diarrhées à rotavirus. Plusieurs pays d'Amérique Centrale et d'Amérique Latine ont déjà inscrit cette vaccination à leur calendrier vaccinal. Les pays africains et asiatiques attendent quant à eux les résultats de nouvelles études cliniques visant à déterminer l'efficacité des vaccins contre les rotavirus pour les inscrire à leur calendrier. L'introduction de ces vaccins dans ces pays pourrait ainsi réduire la forte charge de morbidité liée aux diarrhées graves à rotavirus et éviter une large part des décès annuels provoqués par cette maladie chez le jeune enfant en contribuant ainsi à réduire la mortalité des moins de 5 ans dans le monde (objectif 4 des Objectifs du Millénaire pour le Développement). De nombreux défis restent cependant à relever dans la lutte contre les infections à rotavirus. De nouveaux vaccins sont en cours de développement, l'objectif étant d'obtenir à terme des vaccins inactivés pour pallier la moindre efficacité des vaccins vivants atténués dans les populations les plus défavorisées. La surveillance de l'épidémiologie moléculaire des souches de rotavirus circulantes est également nécessaire afin de mettre en évidence une éventuelle émergence d'une nouvelle souche et d'adapter si nécessaire la composition des vaccins.

Références

- Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 : 304-6.
- Naghipour M, Nakagomi T, Nakagomi O. Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. *Vaccine* 2008; 26 : 3236-41.
- Bresee JS, Lynch M, Glass R. Vaccins antirotavirus. In « Pothier P, Gabarg-Chenon A, Cohen J. Les gastro-entérites virales ». Elsevier ed, Paris, 2002, pp 311-21.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA *et al.* Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344 : 564-72.
- Gault E, Garbarg-Chenon A. Epidémiologie et variabilité des rotavirus. In « Pothier P, Gabarg-Chenon A, Cohen J. Les gastro-entérites virales ». Elsevier ed, Paris, 2002, pp 189-208.
- Lorrot M, Bon F, Balay K, Marc E, Moulin F, Lebon P *et al.* Rotavirus: quels génotypes en France et dans le monde. *Arch Pediatr* 2005; 12 : 838-40.
- Gurgel RQ, Cunliffe NA, Nakagomi O, Cuevas LE. Rotavirus genotypes circulating in Brazil before national rotavirus vaccination: a review. *J Clin Virol* 2008; 43 : 1-8.
- Jaimes MC, Angel J, Franco M. Réponse immunitaire de la muqueuse intestinale. In « Pothier P, Gabarg-Chenon A, Cohen J. Les gastro-entérites virales ». Elsevier ed, Paris, 2002, pp 41-56.
- Parez N, Gabarg-Chenon A. Des caractéristiques structurales et antigéniques des rotavirus au développement des vaccins. *Arch Pediatr* 2007; 14 : S186-93.
- Dennehy PH. Rotavirus vaccines - an update. *Vaccine* 2007; 25 : 3137-41.
- Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology* 2009; 136 : 1939-51.
- Direction Générale de la Santé. Comité Technique des Vaccinations. Guide des vaccinations. La vaccination contre le rotavirus. Inpes ed, Paris 2008, pp 301-8.

13. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354 : 11-22.
14. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z *et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354 : 23-33.
15. Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. *Vaccins antirotavirus*. 2007; 82 : 285-96.
16. Domingues AL, Morais AT, Cruz RL, Moreira LP, Gouvêa VS. Rotavirus-associated infantile diarrhea in Uberaba, Minas Gerais, on the wake of the Brazilian vaccination program. *J Clin Virol* 2008; 43 : 298-301.
17. Melliez H, Boelle PY, Baron S, Mouton Y, Yazdanpanah Y. Effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in sub-Saharan Africa: the case of Nigeria. *Vaccine* 2007; 25 : 298-305.
18. Santosham M, Nelson EA, Bresee JS. Implementing rotavirus vaccination in Asia. *Vaccine* 2007; 25 : 7711-6.
19. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. Inactivated rotavirus vaccines: a priority for accelerated vaccine development. *Vaccine* 2008; 26 : 6754-8.
20. Glass R. Rotavirus and rotavirus vaccines: are we there yet ? 13th International Congress on Infectious Diseases.
21. Parez N. Rotavirus gastroenteritis: why to back up the development of new vaccines ? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; 31 : 253-69.
22. Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. Evaluation de données d'essais cliniques et orientation de la recherche future sur les vaccins antirotavirus. 2008; 83 : 385-92.
23. GAVI Alliance. Innovative funding. <http://www.gavialliance.org/about.in.finance/index.php?&>
24. Accelerating the introduction of rotavirus vaccines into GAVI-Eligible Countries: Investment Case for GAVI Secretariat. Seattle, WA, United States, PATH-RVP, OMS, CDC, 2006.



médecine *tropicale*

Institut de recherche biomédicale des armées
 Antenne de Marseille
 Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées
 58 boulevard Charles Livon, 13007 Marseille • Tel. : 04 91 15 01 47
 Fax : 04 91 15 01 29 • Courriel : medtrop@imtssa.fr
 Abonnements : 04 91 15 01 23 • Courriel : abonmedtrop@imtssa.fr



Bulletin d'abonnement

NOM et Prénoms :

.....

Profession :

(ou désignation de l'Etablissement)

Adresse :

(destinataire de la Revue) :

.....

Date et Signature

Les abonnements débutent à la date de la commande. Ils assurent le service de six numéros annuels.

Tarif d'abonnement 2009 (*Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus*)

50 euros

Prix d'un numéro

10 euros

Règlement

- Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de : **Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA**, Parc du Pharo, BP 46, 13998 Marseille-Armées, France.
- Par virement à : Domiciliation : **TP MARSEILLE**, n° banque : **10071**, n° guichet : **13000**, n° compte : **00001005337**, RIB **38**