



Guide des vaccinations

Édition 2012

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



Vaccination contre le rotavirus

Le rotavirus est un agent prédominant des gastro-entérites aiguës (GEA) chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans dans le monde, à l'origine de 111 millions d'épisodes infectieux annuels. Dans les pays en développement, la gastro-entérite à rotavirus est la principale cause de mortalité infantile, responsable de plus d'un demi-million de morts par an, chez les enfants de moins de 5 ans. Aux États-Unis, le nombre d'épisodes annuel est estimé à 2,7 millions, dont 55 000 à 70 000 hospitalisations et 20 à 60 décès par an. En Europe, le poids annuel de la maladie a été estimé à 2,8 millions d'épisodes, 87 000 hospitalisations et 231 décès.

En France, l'infection à rotavirus serait responsable chaque année de 182 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 3 ans, dont 97 000 diarrhées sévères. L'estimation du nombre annuel de décès liés à ces infections varie de 7 à 20, soit une moyenne de 13 à 14 décès par an. Ces infections à rotavirus seraient à l'origine de 138 000 consultations par an ; le nombre d'hospitalisations liées à ces infections est estimé à 18 000. Le coût annuel de l'infection est estimé à 26 millions d'euros pour le système de santé.

Le rotavirus représente à lui seul 30 à 40 % des causes des diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant.

Le rotavirus est isolé principalement pendant la période hivernale, où son taux d'isolement atteint jusqu'à 50 %. La gastro-entérite aiguë se voit avant tout chez les enfants jeunes, de moins de 2 ans, avec un pic maximum de fréquence entre 6 et 12 mois.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Le rotavirus infecte quasiment tous les enfants avant l'âge de 2 ans, quels que soient leur origine ethnique, le niveau socio-économique de leur entourage ou les conditions sanitaires du pays. Les manifestations cliniques de l'infection varient en fonction de l'âge du sujet et de l'exposition antérieure au virus.

Chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins de 3 mois

L'expression clinique de l'infection chez le nouveau-né et le prématuré diffère de celle du nourrisson par la rareté de la diarrhée et de la déshydratation, la fréquence de la distension abdominale et la survenue plus fréquente d'entérocolites ulcéro-nécrosantes.

En revanche, l'infection du jeune nourrisson âgé de 1 à 3 mois est a-symptomatique ou pauci-symptomatique.

Chez le nourrisson à partir de 3 mois et l'enfant

Bien que le rotavirus puisse infecter le nouveau-né et l'adulte, c'est le nourrisson de 6 mois à 2 ans qui représente la cible principale du virus. Presque tous les enfants sont infectés au moins une fois avant l'âge de 2 ans. L'infection est asymptomatique dans près de 50 % des cas. La majorité des formes sévères surviennent au cours de la primo-infection et l'expression clinique de la maladie diminue au cours des réinfections.

En France, près d'un enfant sur deux est nourri au lait de vache et ne bénéficie donc pas de la protection contre l'infection à rotavirus conférée par l'allaitement maternel.

La période d'incubation est d'un à trois jours. Pendant cette période, l'excrétion du virus est précoce, elle précède les premiers symptômes et dure en moyenne quatre jours. Chez l'enfant sain, l'excrétion virale se prolonge après la disparition des symptômes, parfois plus d'un mois, et proportionnellement à la gravité de la maladie.

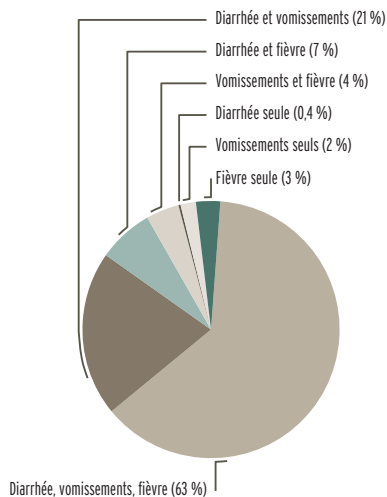
L'infection peut être asymptomatique, mais se manifeste le plus souvent par une gastro-entérite aiguë. Le début est souvent brutal. Le tableau associe à des degrés divers une diarrhée, des vomissements et de la fièvre **[figure 1]**. Le tableau peut aussi comprendre des douleurs abdominales, une asthénie ou des malaises. La maladie est généralement modérée, ce qui permet une prise en charge ambulatoire de la majorité des cas.

Environ un enfant infecté sur cinquante développera une maladie sévère compliquée d'une déshydratation aiguë qui nécessitera une prise en charge en milieu hospitalier. Chez l'enfant hospitalisé pour déshydratation, la fièvre et les vomissements persistent deux à trois jours, et la diarrhée, quatre jours en moyenne. La durée moyenne de l'hospitalisation pour gastro-entérite aiguë est d'environ quatre jours.

Dans certains cas de diarrhée sévère, les selles sont si liquides et si fréquentes

FIGURE 1

Présentation clinique de l'infection chez l'enfant hospitalisé

Source : Staat *et al.*, 2002.

que la gastro-entérite à rotavirus ressemble au choléra et peut rapidement conduire à une déshydratation grave, voire au décès de l'enfant.

L'infection sévère à rotavirus peut aussi mimer une infection bactérienne lorsque le tableau clinique comporte des signes de choc septique (fièvre élevée, frissons, choc hémodynamique).

Cependant, dans la majorité des cas, la guérison survient spontanément en quatre à sept jours. Chez le nourrisson eutrophique, les fonctions digestives redeviennent habituellement normales en quatre à cinq jours. Le traitement est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur les solutés de réhydratation orale (SRO) administrés précocement pour traiter la déshydratation et en prévenir les formes sévères.

Rappel épidémiologique et surveillance

L'incidence élevée des infections à rotavirus s'explique par sa haute contagiosité. La principale voie de transmission admise pour le rotavirus est la voie féco-orale directe ou indirecte par le biais de l'eau, des aliments ou de surfaces contaminées.

Des taux élevés de portage asymptomatique ont été rapportés chez l'enfant. Le virus est porté en moyenne pendant quatre jours, mais une excrétion virale de plus de dix jours est habituelle. Un enfant infecté par le rotavirus excrète 100 milliards de particules virales par gramme de selles. La dose infestante est faible : l'ingestion de 10 particules virales suffit à déclencher une infection. La transmission du rotavirus est facilitée dans les crèches

et les collectivités de petits enfants : le rotavirus est retrouvé au niveau des couches, des jouets, des paillasses et dans les zones de préparation des repas des enfants. Ce virus peut en effet survivre de plusieurs jours à plusieurs semaines sur les surfaces et reste viable sur les mains pendant au moins quatre heures.

Le contact avec les mains est donc le principal mode de contamination. Le lavage des mains et le nettoyage des surfaces doivent être effectués avec des produits efficaces (pour les mains : solutés hydro-alcooliques ; pour les surfaces : produits détergents-désinfectants adaptés).

Au total, le portage présymptomatique, la longue durée d'excrétion du virus dans les selles, la résistance dans le milieu extérieur et la grande fréquence des infections inapparentes sont des facteurs importants facilitant la propagation du virus.

Des enquêtes hospitalières françaises permettent d'évaluer la fréquence du rotavirus dans les gastro-entérites aiguës de l'enfant hospitalisé. Dans l'étude prospective effectuée sur quatre ans, de 1997 à 2000, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, sur 725 enfants admis pour gastro-entérites aiguës communautaires dont 706 (97,5 %) ont eu une recherche étiologique, un rotavirus a été à l'origine de la diarrhée dans 359 cas (50,89 %).

Dans l'étude rétrospective effectuée à l'hôpital Trousseau entre le 1^{er} octobre 1998 et le 31 mars 2001, le rotavirus est identifié dans 22,4 % des prélèvements des patients hospitalisés. Le rotavirus est isolé principalement pendant l'épidémie d'hiver, où son taux d'isolement atteint 50 à 70 % au pic de l'épidémie.

L'épidémie d'infections à rotavirus, en période hivernale survient de façon synchrone avec celle des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) et génère une surcharge hospitalière aggravée par l'éclosion concomitante d'infections nosocomiales à rotavirus dont l'incidence, en France, se situe entre 5 % et 20 % des hospitalisations pédiatriques pour gastro-entérites aiguës. Ces infections nosocomiales sont responsables d'un allongement non négligeable de la durée de séjour des enfants hospitalisés, d'un nombre important de réadmissions et surtout d'un important surcoût hospitalier.

Parmi les facteurs de risque répertoriés figurent le jeune âge de l'enfant en raison d'une immunité non encore acquise, la durée de séjour hospitalier, la densité médicale et paramédicale en cas d'effectif réduit, la chambre commune, les visites, les parents. Pour certains, l'acquisition du virus se ferait très précocement, dès l'admission dans la salle des urgences.

Les sérotypes les plus prévalents sont les G1, G2, G3, G4 associés à P1A [8] et G2 associé à P1B [4]; selon le CNR, parmi les souches de rotavirus qui circulent en France en 2006-2007, la souche G1P [8] est prédominante (50 %; 13,3-92,1), suivie de G9; P [8] (21,8 %; 1,8-46,7), de G2P [4] (8,5 %; 2,6-26,7 %), puis de G3; P [8] et de G4P [8].

Critères de déclaration des cas

L'infection à rotavirus ne fait pas l'objet d'une déclaration obligatoire (DO).

Centre de référence

Centre national de référence des virus entériques (à l'exception des entérovirus) : Centre hospitalier universitaire de Dijon, Laboratoire de virologie, 2, rue Angélique-Du-Coudray, BP 37013, 21070 Dijon Cedex.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Deux vaccins vivants à rotavirus sont actuellement disponibles en France (AMM en 2006) : Rotarix® et Rotateq® pour la prévention de gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

La composition en substances actives par dose est présentée dans le **tableau I**.

TABLEAU I

Composition en substances actives des vaccins rotavirus par dose

	Rotarix®	Rotateq®
Laboratoire pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur MSD
Composition	Rotavirus humain, souche RIX4414 appartenant au sérotype G1 et au génotype P8	Rotavirus réassortants humain-bovin produits sur cellules Vero contenant les sérotypes G1, G2, G3, G4, P1 [8]
Quantité en antigènes par dose	10 ^{6,0} DIC50 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 P1 : 2,3 x 10 ⁶ UI 1 dose = 2 ml
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour solution buvable	Solution buvable

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le schéma de vaccination et la durée de conservation diffèrent entre les deux vaccins et sont présentés dans le **tableau II**.

Efficacité

Dans des études randomisées en double aveugle, l'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites sévères à rotavirus au cours de la première année de vie a été estimée :

– pour Rotarix® à 84,7 % [IC 95 % : 71,7-92,4] dans une étude réalisée en Amérique latine chez plus de 20000 enfants et à 95,8 % [IC 95 % : 89,6-98,7] dans une étude réalisée en Europe chez 4 000 enfants ;

TABLEAU II

Schéma de vaccination et durée de conservation des deux vaccins

	Rotarix®	Rotateq®
Posologie	<p>2 doses.</p> <ul style="list-style-type: none"> – La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. – L'intervalle entre les doses doit être au moins de quatre semaines. – Les 2 doses de vaccin doivent préférentiellement être administrées avant l'âge de 16 semaines, et les prises doivent être terminées avant l'âge de 24 semaines. – Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotarix® de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix®. 	<p>3 doses.</p> <ul style="list-style-type: none"> – La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines. – L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines. – Il est préférable que les trois doses soient administrées avant l'âge de 20-22 semaines. – Les 3 doses doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines. – Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotateq® de continuer de recevoir ce même vaccin pour les doses suivantes.
Durée de conservation	3 ans	2 ans
Précautions de conservation	À conserver entre + 2 °C et + 8 °C.	

– pour Rotateq® à 98,0 % [IC 95 % : 88,3-100] dans une étude réalisée en Europe, États-Unis, Amérique latine et Asie chez plus de 5 800 enfants.

Les critères d'évaluation étant distincts dans les études concernant chacun des deux vaccins, il n'y a pas de comparaison possible.

L'efficacité vaccinale vis-à-vis des hospitalisations dues aux gastro-entérites à rotavirus au cours de la première année de vie a été estimée pour Rotarix® à 85,4 % [IC 95 % : 67,4-94,4] dans l'étude réalisée en Amérique latine, et à 100 % [IC 95 % : 81,8-100] dans l'étude réalisée en Europe.

L'efficacité vaccinale vis-à-vis des hospitalisations dues aux gastro-entérites à rotavirus jusqu'à deux ans après la vaccination a été estimée pour Rotateq® à 94,5 % [IC 95 % : 91,2-96,6] dans l'étude réalisée en Europe, États-Unis, Amérique latine et Asie chez plus de 68 000 enfants.

Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de sérotypes G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8] (Rotarix®), et de sérotypes G1P1 [8], G2P [4], G3P1 [8], G4P1 [8] et G9P1 [8] (Rotateq®).

Politique vaccinale, recommandations

Le 28 mai 2010¹, le Haut Conseil de la santé publique a réévalué les avis des 22 septembre et 5 décembre 2006 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) ; il ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. En revanche, il recom-

1. Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif à la vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois.
En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100528_vacnourota6mois.pdf

mande la poursuite de la mise en œuvre des mesures destinées à améliorer la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson et les pratiques sur la réhydratation orale. Il préconise qu'une évaluation de ces actions soit menée.

Associations vaccinales

Les deux vaccins peuvent être administrés simultanément avec les vaccins monovalents ou combinés suivants :

- vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa) ;
- vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ;
- vaccin poliomyélitique inactivé ;
- vaccin de l'hépatite B ;
- vaccin pneumococcique conjugué ;
- vaccin méningococcique C conjugué.

Effets indésirables

Dans des études cliniques contrôlées contre placebo, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la semaine suivant la vaccination concernent des réactions temporaires de faible intensité de type fièvre (20 %), diarrhée (17 %) et vomissements (10 %). Cependant, leur incidence n'était pas différente dans le groupe recevant les vaccins anti-rotavirus et dans le groupe placebo (Ruiz-Palacios *et al.*, 2006 ; Vesikari *et al.*, 2010).

Au nombre des effets secondaires moins fréquents figurent les douleurs abdominales et éruptions cutanées.

Ces études ne suggèrent pas de risque accru d'invagination intestinale aiguë qui avait été identifié avec Rotashield® [MMWR 1999]. Toutefois, les résultats issus de l'analyse des cas d'invaginations intestinales aiguës, rapportés aux systèmes de pharmacovigilance américain et australien, ne permettent pas d'exclure un risque d'augmentation d'invagination après administration de la première dose. Cependant, ce risque est probablement très faible et doit être comparé aux bénéfices de ces vaccins, en particulier pour le nombre d'invaginations intestinales évitées dans la population vaccinée (Patel *et al.*, 2009, Buttery *et al.*, 2010).

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à la suite d'une précédente administration de vaccins rotavirus.
- Antécédents d'invagination intestinale.
- Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

- Nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée. Une infection asymptomatique par le VIH ne devrait pas affecter la tolérance ou l'efficacité de ces vaccins. Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'administration de ces vaccins à des nourrissons ayant une infection asymptomatique par le VIH n'est pas recommandée.
- Sujets ayant une immunodéficience combinée sévère (IDCS).
- L'administration de ces vaccins doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. Séance du 28 mai 2010.**
En ligne : http://www.hcsp.fr/docs/pdf/avisrapports/hcspa20100528_vacnourota6mois.pdf
- **EMA, European Public Assessment Report 2006. Rotarix®, Rotateq®.**
En ligne : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotarix/rotarix.htm> En ligne : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotateq/rotateq.htm>
- **Withdrawal of Rotavirus Vaccine Recommendation.**
Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48 (43) : 1007 p.
- Bon F., Fascia P., Dauvergne M., Tenenbaum D., Planson H., Petion A.M., *et al.*
Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France.
J Clin Microbiol 1999; 37 (9) : p. 3055-3058.
- Block S.L., Vesikari T., Goveia M.G., Rivers S.B., Adeyi B.A., Dallas M.J., *et al.*
Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life.
Pediatrics 2007; 119 (1) : p. 11-18.
- Buttery J., Danchin M., Lee K., Carlin J., McIntyre P., Elliott E., *et al.*
Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance of Rotateq and Rotarix in the national immunization program in Australia.
In : 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2010 May 4-8; Nice, France.
- Fourquet F., Desenclos J.-C., Maurage C., Baron S.
Le poids médico-économique des gastro-entérites aiguës de l'enfant : l'éclairage du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).
Arch Pediatr 2003; 10 (10) : p. 861-868.
- Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V., Rodrigo C., Salman N., Mezner Z., *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 J 2006; 25 (1 Suppl) : S12-21.
- Grimprel E., Parez N., Gault E., Garbarg-Chenon A., Bégulé P.
La diarrhée aiguë et l'infection à rotavirus chez l'enfant : confrontation des données d'activité des urgences médicales et du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Armand-Trousseau entre 1998 et 2001.
Arch Pediatr 2001; 8 (12) : p. 1318-1324.
- Melliez H., Lévy-Bruhl D., Boelle P.-Y., Dervaux B., Baron S., Yazdanpanah Y.
Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France.
Vaccine 2008; 26 (5) : p. 706-715.
- Moulin F., Marc E., Lorrot M., Coquery S., Sauvé-Martin H., Ravilly S., *et al.*
Hospitalisations pour gastro-entérites aiguës communautaires à rotavirus : une enquête de quatre ans.
Arch Pediatr 2002; 9 (3) : p. 255-261.
- Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I.
Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children.
Emerg Infect Dis 2003; 9 (5) : p. 565-572.

- Patel M.M., Haber P., Baggs J., Zuber P., Bines J.E., Parashar U.D.
Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence.
Expert Rev Vaccines 2009; 8 (11) : p. 1555-1564.
- Ruiz-Palacios G.M., Pérez-Schael I., Velázquez F.R., Abate H., Breuer T., Clemens S.C., *et al.*
Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.
N Engl J Med 2006; 354 (1) : p. 11-22.
- Soriano-Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T.
Burden of rotavirus disease in European Union countries.
Pediatr Infect Dis J 2006; 25 (1 Suppl) : S7-S11.
- Staat M.A., Azimi P.H., Berke T., Roberts N., Bernstein D.I., Ward R.L., *et al.*
Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children.
Pediatr Infect Dis J 2002; 21 (3) : p. 221-227.
- Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J., Guerrero L., Morrow A.L., Carter-Campbell S., *et al.*
Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections.
N Engl J Med 1996; 335 (14) : p. 1022-1028.
- Vesikari T., Marson D.O., 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 (1) : p. 23-33.
- Vesikari T., Giaquinto C., Huppertz H.I.
Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe.
Pediatr Infect Dis J 2006; 25 (1 Suppl) : S42-47.
- Vesikari T., Karvonen A., Prymula R., Schuster V., Tejedor J.C., Thollot F., *et al.*
Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe.
Vaccine 2010; 28 (32) : p. 5272-5279.