

ÉDITORIAL

La promesse de nouveaux vaccins contre le rotavirus

Roger I. Glass, M.D., Ph.D. et Umesh D. Parashar, M.B., B.S., M.P.H.

L'infection à rotavirus tue près d'un demi million d'enfants chaque année dans les pays en développement. Elle est responsable d'un tiers des hospitalisations pour cause de diarrhées à travers le monde.¹ En 1999, les efforts internationaux déployés pour contrôler le poids terrible de la gastro-entérite sur la santé ont subi un revers soudain et inattendu. Le premier vaccin antirotavirus breveté (RotaShield) a été retiré du marché américain moins d'un an après avoir été lancé, car il était associé à un événement indésirable peu fréquent mais pouvant néanmoins mettre en jeu le pronostic vital, l'invagination intestinale. Selon les estimations, sa fréquence était de 1 incident pour 10 000 sujets vaccinés.²

Un débat s'ensuivit sur l'utilisation éventuelle de ce vaccin dans des pays en développement, là où les bénéfices en matière de santé, en particulier une diminution des décès consécutifs au rotavirus, excédaient indiscutablement les risques potentiels liés au vaccin.^{3,4} Néanmoins, il est rapidement apparu que l'idée d'introduire dans des pays en développement un vaccin retiré du marché aux États-Unis ne pouvait se défendre, et que le besoin de nouveaux vaccins se faisait sentir. La fabrication du premier vaccin breveté contre le rotavirus a été stoppée, et avec elle s'évanouit l'espoir d'un vaccin capable de prévenir en grande partie les diarrhées sévères de l'enfant de par le monde. Malgré la perspective d'une éventuelle association avec la survenue d'une invagination pour d'autres vaccins vivants par voie orale contre le rotavirus, et malgré les dépenses inhérentes à la conduite d'essais cliniques de grande envergure axés sur la sécurité, deux fabricants ont relevé le défi.

Ce numéro du *Journal* fait paraître des rapports sur les résultats prometteurs de grands essais cliniques portant sur deux nouveaux vaccins antirotavirus. Leurs fabricants sont d'ailleurs allés de l'avant dans leur programme d'essais en dépit des innombrables risques et défis.^{5,6} Les nouveaux produits, Rotateq et Rotarix, fabriqués respectivement par Merck et par GlaxoSmithKline, sont tous deux des vaccins vivants à administrer oralement à des

nourrissons en même temps que leur vaccination contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos, mais ils diffèrent en termes d'approche, de souches et de préparation. Rotarix est un vaccin monovalent dérivé de la souche de rotavirus humain G1P[8], qui se rencontre le plus fréquemment, et atténué par passage en série ; son administration consiste en deux doses orales à donner avec un intervalle d'un à deux mois. La souche vaccinale se réplique bien dans l'intestin. Elle est déféquée par plus de 50 % des patients après la première dose de vaccin reçue, et (à l'instar des infections à rotavirus naturelles) elle apporte une protection croisée contre la plupart des autres sérotypes. De son côté, Rotateq est un vaccin pentavalent basé sur la souche bovine WC3, et il contient cinq virus réassortis humain-bovin. La souche WC3 est naturellement atténuée pour l'homme mais elle n'apporte pas une large protection croisée ; ainsi, chaque virus réassorti contient-il un unique gène codant pour une protéine majeure de capsid externe, provenant des sérotypes humains les plus répandus. Le virus bovin se développe moins bien dans l'intestin de l'homme. De ce fait, le titre total requis pour l'immunisation d'un enfant est plus important. En outre, les souches vaccinales sont rarement excrétées dans les fèces, et trois doses orales administrées à un mois d'intervalle au minimum sont nécessaires.

En dépit de ces dissimilitudes, les deux vaccins montrent un profil d'efficacité impressionnant. Les légères différences relevées au niveau de l'efficacité contre des infections à rotavirus sévères (85 % pour Rotarix et 98 % pour Rotateq) pourraient bien s'expliquer par des différences de classification concernant la sévérité des infections et les populations étudiées. GlaxoSmithKline a mené ses essais principalement sur des nourrissons issus de familles à revenus faibles ou modérés, en Amérique latine, tandis que le vaccin de Merck a été testé aux États-Unis et en Finlande. Une constatation particulièrement excitante et d'une grande importance pour la santé publique (comme sur le plan du fardeau économique de l'infection) :

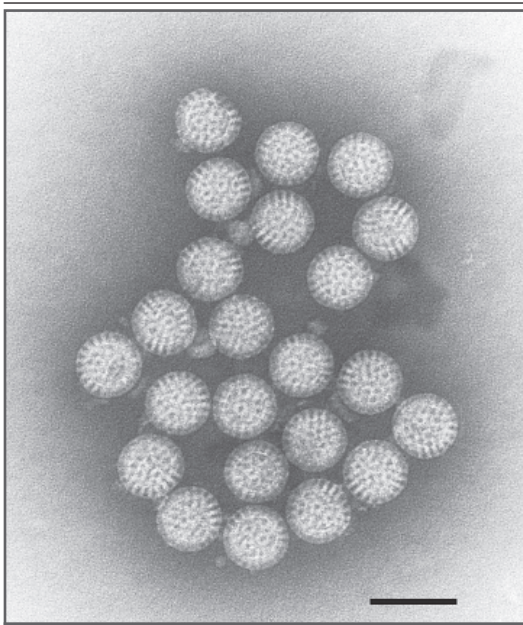


Figure 1. Micrographie électronique en coloration négative de rotavirus A.

Le virus présente un diamètre de 70 à 75 nm et trois couches protéiques dont deux sont visibles, ce qui est caractéristique du rotavirus. Cet échantillon a été coloré avec du tungstate de méthylamine à 2 %. La barre représente 100 nm.

L'ampleur de la réduction des hospitalisations pour diarrhées, toutes causes confondues, une diminution plus importante que prévu étant donné le nombre de cas de rotavirus diagnostiqués. En Amérique latine, la vaccination par Rotarix a permis de diminuer de 42 % les hospitalisations pour cause de diarrhée chez les enfants de moins d'un an ; aux États-Unis, la vaccination par Rotateq a réduit les hospitalisations au cours de la première année de vie à hauteur de 63 %. Ces études, qui identifient la part des diarrhées attribuables au rotavirus, indiquent que les cas sévères de diarrhées conduisant à une hospitalisation et probablement imputables au rotavirus sont plus nombreux qu'on ne le pensait en se fondant sur des études antérieures. La réduction de 42 % des hospitalisations en Amérique latine peut laisser supposer une baisse similaire de la mortalité qui pourrait se traduire directement par une amélioration de la survie des enfants. Aux États-Unis, Rotateq a permis de réduire de près de 87 % le nombre de journées de travail perdues à cause du rotavirus, un bénéfice bienvenu et aux répercussions économiques évidentes sur les familles.^{7,8}

Encore plus important peut-être, les deux vaccins ont affiché un profil de tolérance rassurant, particulièrement pour ce qui concerne l'invagination. Dans chacun des deux essais ont été recrutés et contrôlés plus de 60 000 nourrissons, ce qui en a fait les essais de vaccins les plus vastes non encore autorisés, menés à des fins d'évaluation de la sécurité des vaccins. Heureusement, aucun des essais n'a fait ressortir de différence significative entre le vaccin et le placebo en matière de risque d'invagination, ce qui suggère que le problème d'invagination était peut-être une caractéristique de RotaShield plutôt qu'un problème intrinsèque à l'ensemble des vaccins vivants oraux contre le rotavirus. Toutefois, des observations épidémiologiques indiquent que l'invagination survenant naturellement épargne les nourrissons au cours des trois premiers mois de vie, et les nourrissons de moins de trois mois immunisés par RotaShield présentaient un risque d'invagination considérablement moins élevé (environ 1 pour 30 000) que ceux qui étaient plus âgés (< 1 pour 8 000).⁹ Étant donné que les premières doses des deux nouveaux vaccins ont été administrées à des nourrissons qui n'avaient pas encore trois mois, l'absence d'un risque accru d'invagination pourraient être en rapport avec l'âge plus sûr auquel ces vaccins ont été testés. Ces essais laissent ouverte la question de savoir si l'un ou l'autre des vaccins pourrait être à l'origine de cas d'invagination s'il était administré à des nourrissons plus âgés ou à un nombre plus grand de nourrissons. Vu l'héritage problématique de RotaShield et les inquiétudes exprimées par le public et les médecins à propos de l'invagination, il faudrait mettre en place un système de surveillance efficace après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour contrôler cette conséquence rare. Des centaines de milliers d'enfants devraient être immunisés avant que ces vaccins ne puissent se voir attribuer une patente de santé nette.

Puisque ces vaccins commencent à être autorisés et utilisés en Europe, aux États-Unis et dans de nombreux autres pays, l'intérêt international se penchera désormais sur leur effet en termes de réduction du nombre de consultations hospitalières et d'hospitalisations, ainsi qu'en termes de coûts économiques dans les pays industrialisés, et en matière d'hospitalisations pour diarrhées et de décès chez les enfants dans les pays en développement.¹⁰ Cependant, un certain nombre de questions restent à régler avant que les vaccins contre le rotavirus ne puissent exprimer pleine-

ment leur potentiel. Dans le monde industrialisé, il faudra régler les problèmes de prix, d'acceptation, de sensibilisation du public et de crainte de l'invagination avant que l'effet de ce vaccin ne se fasse vraiment sentir. La question clé pour la communauté internationale sera de déterminer si ces vaccins fonctionnent aussi bien sur les enfants issus des milieux les plus pauvres dans les pays en développement. Les vaccins vivants administrés par voie orale doivent se répliquer et se développer dans l'intestin du nourrisson pour induire une bonne réponse immunitaire et avoir un effet protecteur. La répllication dépend en grande partie de la dose de vaccin administrée et de facteurs liés à l'hôte qui pourraient neutraliser le virus, comme des anticorps maternels, l'allaitement, des interférences avec des agents bactériens ou viraux et la malnutrition. Par ailleurs, même si les deux vaccins ont apporté une protection contre la gamme entière des sérotypes en circulation dans la population soumise aux essais, Rotarix s'est avéré moins efficace contre les souches G2, et il reste à constater les performances des vaccins dans des environnements où des sérotypes n'appartenant pas aux vaccins sont davantage répandus. Les deux vaccins devront faire la preuve de leur efficacité dans les milieux difficiles des pays en développement si nous voulons atteindre notre objectif qui consiste à réduire de façon maximale les décès pour cause de diarrhées dans le monde. Heureusement, des essais portant sur le vaccin Rotarix ont été engagés en Afrique du Sud et vont l'être prochainement au Bangladesh et au Malawi. Dans leurs rapports sur Rotateq, les investigateurs mentionnent la nécessité pour Merck de mener des essais similaires dans des pays de développement, mais aucun plan précis n'a été annoncé.

Anticipant sur les résultats de ces essais, la Global Alliance for Vaccines and Immunization (Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination), l'Organisation mondiale de la Santé et la Fondation Bill et Melinda Gates encouragent et soutiennent l'accélération de la mise à disposition des vaccins contre le rotavirus dans les pays les plus pauvres du monde, là où l'infection à rotavirus reste mortelle. Une fois que l'efficacité de ces vaccins sera établie dans ces populations, les mécanismes destinés à financer le lancement des vaccins, à en assurer un approvisionnement suivi et économiquement abordable et à activer leur inclusion dans des programmes de vaccination de routine, devraient devenir une priorité à l'échelle mon-

diale. Les deux rapports publiés dans le *Journal* documentent ces essais de très grande envergure, menés avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, en vue de démontrer autant la sécurité que l'efficacité de ces nouveaux vaccins contre les diarrhées, lesquelles occupent la deuxième place des maladies les plus fréquentes chez les enfants. Puisque que les vaccins commencent à être autorisés et utilisés aux États-Unis et en Europe, nous devrions assister à une réduction considérable des hospitalisations, des consultations auprès des médecins et des cliniques et des journées de travail perdues par les parents en raison de diarrhées infantiles, qui surviennent en hiver. Avec le lancement réussi des vaccins antirotavirus dans les pays industrialisés, la communauté internationale de la santé sera chargée d'accélérer la mise à disposition à un prix abordable de ces vaccins salvateurs dans les pays de développement. Après une longue période d'attente, le temps d'un vaccin contre le rotavirus est peut-être finalement venu.

Les opinions exprimées dans cet article n'engagent que leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement les opinions des Centers for Disease Control and Prevention (Centres de contrôle et de prévention des maladies).

Aucun éventuel conflit d'intérêt en rapport avec cet article n'a été signalé.

Des Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
3. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110:e67.
4. Weijer C. The future of research into rotavirus vaccine. *BMJ* 2000;321:525-6.
5. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
6. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
7. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-6.
8. Lee BP, Azimi PH, Staat MA, et al. Nonmedical costs associated with rotavirus disease requiring hospitalization. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:984-8.
9. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S36-S43.
10. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S160-S166.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.