E 23981

DISTR. : GENERAL(E)

WORLD HEALTH ORGANIZATION

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

BIBLIOTHÈQUE OMS
10 MARS 1989
WHO LIBRARY

WHO/CDD/RES/89.11

ORIGINAL : ANGLAIS

PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHEIQUES

VACCINS ANTIROTAVIRUS

Diarrhée à rotavirus. Les rotavirus sont la principale cause de diarrhée sévère déshydratante chez le jeune enfant dans les pays développés, où ils sont souvent responsables de 40 à 60 % des hospitalisations pour diarrhée aiguë. La diarrhée à rotavirus est tout aussi courante dans les pays en développement, mais la proportion des épisodes diarrhéiques provoqués par des rotavirus est inférieure, en raison de la plus forte incidence des diarrhées bactériennes et parasitaires. Toutefois, les diarrhées à rotavirus sont en moyenne plus graves que les diarrhées bactériennes; par conséquent, les rotavirus sont responsables d'une part importante, en général 20 à 40 %, des diarrhées sévères du jeune enfant dans les pays en développement. La diarrhée à rotavirus est particulièrement fréquente chez les enfants âgés de 6 à 24 mois. On a estimé qu'un vaccin antirotavirus efficace pourrait réduire de 30 % le nombre de décès imputables aux maladies diarrhéiques dans ce groupe d'âge (de Zoysa et Feachem, 1985). En d'autres mots, il pourrait éviter 500 000 à 1 million de décès d'enfants par an.

Rotavirus. Les particules virales des rotavirus possèdent une double capside. La partie centrale du rotavirus renferme une protéine principale (appelée VP6), qui est la même chez les rotavirus humains et animaux. La capside externe contient deux protéines, appelées VP7 et VP4. La protéine VP7 est le principal antigène de surface impliqué dans la neutralisation du virus par les anticorps, et les variations de cet antigène déterminent les sérotypes de rotavirus. On connaît actuellement quatre sérotypes désignés par les chiffres 1 à 4 (OMS, 1984). Tous sont pathogènes, mais le sérotype 1 semble être le principal responsable des épidémies de gastro-entérite à rotavirus dans les pays tempérés. On ne dispose encore que de données fragmentaires sur la répartition des rotavirus par sérotype dans les pays en développement.

Vaccins antirotavirus expérimentaux. Les tentatives de mise au point de vaccins buccaux vivants atténués contre la gastro-entérite à rotavirus humain ont été menées dans les trois directions suivantes :

1) Rotavirus hétérologues (animaux) adaptés à la culture tissulaire. Ils comprennent : a) le rotavirus bovin - vaccins RIT 4237 et WC3, et b) un rotavirus simien (du singe rhésus) - vaccins RRV-1.

2) Rotavirus "réassortis", dans lesquels la protéine de surface VP7 des rotavirus humains, correspondant aux sérotypes 1 à 4, est incorporée dans un virus hôte animal. Ils comprennent : a) des virus vaccins bovins-humains et b) des virus vaccins simio-humains.

3) Rotavirus humains naturellement atténués ("souches de pouponnière"), qui diffèrent des rotavirus virulents par une modification de la protéine de surface VP4.

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Essais d'efficacité des vaccins antirotavirus

Vaccins à rotavirus bovin. La souche de rotavirus bovin RIT 4237 a fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans les pays développés et en développement, mais son fabricant l'a retirée par la suite en raison d'une immunogénicité et d'une efficacité insuffisantes. En Finlande, 1 ou 2 doses ont été administrées par voie orale à des nourrissons âgés de 6 à 12 mois. La protection a été de 50 à 60 % contre toutes les formes de diarrhée à rotavirus et de 80 à 90 % contre les formes graves (Vesikari et al., 1984, 1985). Lors d'un essai financé par l'OMS au Pérou, 3 doses ont été efficaces à 40 % contre toutes les diarrhées à rotavirus et jusqu'à 75 % contre les formes graves (ce dernier taux dépendant des critères retenus) (Lanata et al., sous presse). Par contre, l'efficacité d'une série de 3 doses n'a été que de 33 % en Gambie (Hanlon et al., 1987), tandis qu'au Rwanda (de Mol et al., 1986) et chez les Apaches d'Arizona, aux Etats-Unis d'Amérique (Santosham et al., 1988), une dose unique s'est révélée inefficace.

La souche vaccinale WC3 est issue d'un rotavirus bovin différent et il se peut qu'elle soit moins atténuée que la souche RIT 4237. La dose vaccinale est de 10^7 particules virales, alors qu'elle est de 10^6 particules pour le RIT 4237. Dans un essai réalisé à Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique, sur des nourrissons âgés de 3 à 11 mois, une dose unique de WC3 a conféré une protection de 76 % contre toutes les diarrhées à rotavirus et de 100 % contre les formes graves (Clark et al., 1988a). D'autres évaluations du WC3 sont en cours en République centrafricaine et en Israël, et d'autres essais sont prévus.

Vaccin à rotavirus simien (rhésus). Le RRV-1 a été soumis à plusieurs essais d'efficacité dans des pays développés, avec des résultats variables. En Suède, une dose vaccinale de 10^5 particules virales a conféré une protection de 48 % contre toutes les diarrhées à rotavirus et de 100 % contre les formes graves. Toutefois, cette dose a provoqué des réactions fébriles chez 79 % des enfants (Gothefors et al., sous presse). En Finlande, une dose de 10^4 particules a conféré une protection de 38 % (Vesikari et al., 1988). Aux Etats-Unis d'Amérique, une dose identique a eu une efficacité de 29 % à Baltimore (Rennels et al., 1988), de 0 % à Rochester (Christy et al., 1988a), et de 0 % chez les Apaches d'Arizona (Santosham et al., 1987).

Au Venezuela, le RRV-1 a induit une bien meilleure protection : 64 % contre toutes les diarrhées à rotavirus et 100 % contre les formes graves (Flores et al., 1987). Dans cet essai, le principal responsable des infections était un rotavirus de sérotype 3 contre lequel la protection a été de 70 %. L'explication des meilleurs résultats de cet essai réside peut-être dans le fait que la protéine de surface VP7 du RRV-1 est étroitement apparentée à celle du rotavirus humain de sérotype 3, et qu'elle induirait par conséquent la formation d'anticorps neutralisants qui renforcent la protection contre ce type de rotavirus. Dans les autres essais, la plupart des épisodes diarrhéiques avaient été provoqués par le sérotype 1, avec lequel l'antigène VP7 du RRV-1 n'a aucun lien de parenté.

Cette meilleure efficacité du vaccin contre un rétrovirus de sérotype homologue a incité à mettre au point des virus réassortis simio-humains, dans lesquels les antigènes VP7 des sérotypes 1, 2 et 4 des rotavirus humains sont incorporés dans le virus simien (Midthun et al., 1986).

Vaccin à rotavirus réassorti bovin-humain. Un vaccin expérimental, appelé WI79-9, dans lequel l'antigène VP7 du rotavirus humain de sérotype 1 est incorporé dans le rotavirus bovin WC3, est en cours d'évaluation à Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique. Selon les premiers résultats, il confère une protection de 100 % contre les diarrhées provoquées par le virus homologue, le rotavirus humain de sérotype 1 (Clark et al., 1988b).

Vaccin à rotavirus réassorti simio-humain. Des vaccins expérimentaux dans lesquels les antigènes VP7 des rotavirus humains de sérotypes 1 et 2 sont incorporés dans le rotavirus simien sont en cours d'évaluation en Finlande, au Pérou et aux Etats-Unis d'Amérique. Lors des premiers essais, le vaccin antisérotype 1 a conféré une protection de 88 % contre la diarrhée provoquée par le rotavirus de sérotype 1 en Finlande (Vesikari et al., 1988). A Rochester, aux Etats-Unis d'Amérique, la protection a été de 67 % (Christy et al., 1988b).

Un autre vaccin à rotavirus réassorti simio-humain a été mis au point en associant des virus simio-humains de sérotypes 1, 2 et 4 et un rotavirus simien de sérotype 3. Cependant, on peut craindre que les divers éléments de ce vaccin associé interfèrent les uns avec les autres. La réponse en anticorps neutralisants dirigés contre chacun des sérotypes serait alors plus faible qu'avec des vaccins n'agissant que contre un seul sérotype. Ce vaccin est à l'essai au Pérou et aux Etats-Unis d'Amérique.

Vaccins préparés à partir des "souches de pouponnière". Aux Etats-Unis, on a mis au point un vaccin expérimental à partir d'un rotavirus naturellement atténué, dont la protéine VP4 a été altérée (Flores et al., 1988). Cette souche, appelée M37, est un virus "intertypique" qui donne des réactions croisées avec les sérotypes 1 à 4. Ce vaccin expérimental est actuellement soumis à des essais d'innocuité et d'immunogénicité chez des volontaires. L'idée d'utiliser un rotavirus humain naturellement atténué comme vaccin s'appuie sur l'observation des infections néonatales à rotavirus. En effet, des "souches de pouponnière" infectent souvent les nouveau-nés dans les maternités sans provoquer de maladie, et les nourrissons infectés sont ensuite protégés, du moins en partie, contre les diarrhées associées à des rotavirus humains virulents (Bishop et al., 1983).

Priorités du Programme OMS de lutte contre les maladies diarrhéiques (CDD) en matière de recherche

L'OMS considère que la mise au point d'un vaccin antirotavirus efficace est une tâche prioritaire. L'idéal serait qu'une dose orale unique de vaccin confère une protection importante et prolongée contre la diarrhée à rotavirus aux jeunes enfants, voire aux nouveau-nés. Bien que la maladie soit particulièrement grave chez les nourrissons âgés de 6 à 24 mois, dans les pays en développement, des cas surviennent bien avant cet âge; il faudrait donc que le vaccin soit administré entre 2 et 3 mois. Quel que soit le type de vaccin considéré, il faudra probablement plusieurs doses pour obtenir une efficacité maximale. Dans ce cas, il serait extrêmement souhaitable de combiner la vaccination antirotavirus et la vaccination antipoliomyélitique orale. Le Programme CDD soutient actuellement un projet de recherche thaïlandais visant à déterminer s'il est possible d'associer le vaccin antirotavirus simio-humain et le vaccin antipoliomyélitique buvable, ou si l'administration de l'un empêche l'autre de "prendre". Une autre question importante qui reste à résoudre est de savoir si l'allaitement au sein peut nuire à l'efficacité des vaccins antirotavirus.

Le Programme CDD continue d'appuyer les essais d'efficacité de plusieurs vaccins antirotavirus expérimentaux dans les pays en développement; les préparations les plus intéressantes à l'heure actuelle sont le WC3 et le vaccin associé à rotavirus assorti simio-humain. Toutefois, pour ce dernier, il faudra peut-être disposer d'une nouvelle formulation plus immunogène avant d'engager d'autres études d'efficacité.

Le Programme CDD appuie également des recherches orientées dans d'autres directions, notamment dans le domaine des vaccins produits par génie génétique. Toutefois, à l'heure actuelle, les méthodes conventionnelles décrites plus haut semblent les plus susceptibles d'aboutir, dans un avenir proche, à la mise au point de vaccins pratiques contre les diarrhées à rotavirus.

Bibliographie

Bishop, R. F. et al. (1983) Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: A prospective longitudinal study in young children. New England Journal of Medicine, 309, 72-76

Christy, C. et al. (1988a) Field trial of rhesus rotavirus vaccine in infants. Pediatric Infectious Disease Journal, 7, 645-650

Christy, C. et al. Communication présentée au Third Rotavirus Vaccine Workshop, NIH, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 septembre 1988b

Clark, H. F. et al. (1988a) Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhoea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. Journal of Infectious Diseases, 158, 570-586

Clark, H. F. et al. Communication présentée au Third Rotavirus Vaccine Workshop, NIH, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 septembre 1988b

De Mol, P. et al. (1986) Failure of live attenuated oral rotavirus vaccine. Lancet, ii, 108

De Zoysa, I. & Feachem, R. G. (1985) Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: Rotavirus and cholera immunization. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 63, 569-583

Flores, J. et al. (1987) Protection against severe rotavirus diarrhoea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. Lancet, i, 882-884

Flores, J. et al. Communication présentée au Third Rotavirus Vaccine Workshop, NIH, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 septembre 1988

Gothefors, L. et al. Prolonged efficacy of rhesus rotavirus vaccine in Swedish children. Journal of Infectious Diseases, sous presse

Hanlon, P. et al. (1987) A trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. Lancet, ii, 1342-1345

Lanata, C. F. et al. Protection of Peruvian children against rotavirus diarrhoea of specific serotypes by the RIT 4237 attenuated bovine rotavirus vaccine. Journal of Infectious Diseases, sous presse

Midthun, K. et al. (1986) Single gene substitution rotavirus reassortants containing the major neutralization protein (VP7) of human rotavirus serotype 4. Journal of Clinical Microbiology, 24, 822-826

OMS. Nomenclature des rotavirus humains : désignation des sous-groupes et des sérotypes. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 1984, 62(3), 505-507

Rennels, M. B. et al. Communication présentée au Third Rotavirus Vaccine Workshop, NIH, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 septembre 1988

Santosham, M. et al. Communication présentée au Third Rotavirus Vaccine Workshop, NIH, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 septembre 1988

Vesikari, T. et al. (1984) Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus vaccine. Lancet, i, 977-981

Vesikari, T. et al. (1985) Clinical efficacy of the RIT 4237 live attenuated bovine rotavirus vaccine in infants vaccinated before a rotavirus epidemic. Journal of Pediatrics, 107, 189-194

Vesikari, T. et al. Communication présentée au Third Rotavirus Vaccine Workshop, NIH, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 septembre 1988

- - -