

DIARRHOEAL DISEASES CONTROL PROGRAMME

Rotavirus Diarrhoea

Rotavirus was first detected in human subjects in Melbourne, Australia, in 1973, by thin-section electron microscopic examination of duodenal biopsies obtained from children with acute diarrhoea, and shortly after in Australia, Canada, the United Kingdom, and the United States of America by electron microscopic examination of diarrhoeal stool specimens. The virus has since emerged as the single most important cause of diarrhoea in infants and young children admitted to hospital for the treatment of gastroenteritis. The present state of knowledge in the field of rotavirus diarrhoea was reviewed in depth at the second meeting of the Scientific Working Group on Viral Diarrhoeas, and priority areas for future research were outlined.¹

Although there have been numerous studies in both tropical and temperate countries on the monthly and annual frequency of rotavirus infection in children admitted to hospital, there is still a need for long-term community-based studies of the incidence and prevalence of the infection. These should include longitudinal surveys of rotavirus antibody titres in sera from selected cohorts of children in developing countries. The incidence and clinical severity of concurrent infections with rotavirus and other enteric pathogens also requires further study.

More research is needed on the factors that influence the survival of rotaviruses in the environment, both in the community at large and within closed communities such as hospital wards, day-care centres, and nursing homes. The relative importance of water, food, air, and fomites as vehicles in the spread of rotavirus infection needs to be determined.

The exact antigenic structure of rotavirus is still unclear and there is at present some disagreement among investigators as to which polypeptides are incorporated in the virion and which are non-structural. The precise disposition of the polypeptides in the virion is therefore an important matter, and much research is already in progress in this area, work on monoclonal antibodies and further biochemical studies will probably help considerably to clarify the position.

The availability of new techniques for the direct isolation of rotavirus from clinical material has stimulated research relating to the antigenic structure, classification, and diagnosis of rotavirus. Specific areas requiring further attention include:

¹ Report of the Second Meeting of the Scientific Working Group on Viral Diarrhoeas Microbiology, epidemiology, immunology, and vaccine development WHO unpublished document, WHO/CDD/VID/82 3, 1982

Epidemiological notes contained in this number.

Diarrhoeal Diseases Control Programme, Dracunculiasis Surveillance, Expanded Programme on Immunization, Rubella Surveillance, Streptococcal Disease Surveillance, Surveillance of Acute Respiratory Infections, Surveillance of Foodborne Infections and Intoxications.

List of Newly Infected Areas, p. 172.

PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHÉIQUES

Diarrhée à rotavirus

Les rotavirus ont été découverts chez l'homme en 1973, à Melbourne (Australie), lors de l'examen au microscope électronique de coupes minces de biopsies duodénales provenant d'enfants atteints de diarrhée aiguë. On les a retrouvés peu après en Australie, au Canada, aux États-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni, à l'examen en microscopie électronique d'échantillons de selles diarrhéiques. Ces virus ont depuis été reconnus comme la plus importante des causes de diarrhée chez les nourrissons et les jeunes enfants hospitalisés pour gastro-entérite. Le groupe scientifique de travail sur les diarrhées virales a consacré sa deuxième réunion à une revue approfondie de l'état actuel des connaissances sur la diarrhée à rotavirus, et il a défini les domaines prioritaires pour les recherches futures.¹

En dépit des nombreuses études menées, tant dans les pays tropicaux que dans les pays tempérés, sur la fréquence mensuelle et annuelle de l'infection à rotavirus chez les enfants hospitalisés, il demeure nécessaire de poursuivre des études de longue haleine basées sur la communauté pour déterminer l'incidence et la prévalence de ces infections. Ces études devraient comprendre des enquêtes longitudinales visant à déterminer les titres sériques d'anticorps anti-rotavirus chez des cohortes d'enfants de pays en développement. L'incidence et la gravité clinique des infections concomitantes à rotavirus et à autres micro-organismes entéropathogènes doivent aussi faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Des recherches supplémentaires doivent être consacrées aux facteurs qui conditionnent la survie des rotavirus dans l'environnement, tant dans la communauté en général que dans des collectivités fermées telles que les services hospitaliers, les crèches et les maisons de convalescence. On devra en outre déterminer l'importance relative de l'eau, des aliments, de l'air et des contagions en tant que véhicules des infections à rotavirus.

La structure antigénique des rotavirus n'a pas encore été parfaitement élucidée et certains désaccords subsistent sur la répartition des polypeptides en deux catégories, selon qu'ils sont incorporés au virion ou non structuraux. La disposition exacte des polypeptides dans le virion est donc une question importante et nombre de recherches sont déjà en cours dans ce domaine; des travaux sur les anticorps monoclonaux et de nouvelles études biochimiques contribueront sans doute largement à éclaircir ce problème.

Les techniques nouvelles permettant d'isoler directement des rotavirus à partir du matériel clinique ont stimulé les recherches sur la structure antigénique, la classification et le diagnostic des rotavirus. Parmi les domaines qui doivent encore retenir l'attention des chercheurs figurent:

¹ Rapport de la deuxième réunion du groupe de travail scientifique sur les diarrhées virales microbiologie, épidémiologie, immunologie et mise au point de vaccins Document OMS non publié, WHO/CDD/VID/82 3, 1982

Informations épidémiologiques contenues dans ce numéro.

Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques, programme élargi de vaccination, surveillance de la dracunculose, surveillance de la rubéole, surveillance des infections et intoxications alimentaires, surveillance des infections respiratoires aiguës, surveillance des streptococcies.

Liste des zones nouvellement infectées, p. 172.

- development of methods for rapid identification of rotavirus subgroups and serotypes;
- adoption of an agreed nomenclature or numbering system for the classification of rotavirus subgroups and serotypes;
- adoption of an agreed system possibly similar to that used for influenza virus and poliovirus, for the registration of tissue-culture adapted rotavirus isolates in each country or region;
- further development of monoclonal antibodies for the diagnosis of rotavirus.

Development of rotavirus vaccine

The development of a rotavirus vaccine deserves high priority. In the development of such a vaccine, it would be helpful to have an understanding of the mechanisms by which immunity to rotaviral illness is achieved. To date, animal studies in calves, piglets, and lambs have demonstrated the importance of intestinal rotaviral antibody in preventing or attenuating illness. In specially pertinent studies in lambs, rotavirus antibody administered by the alimentary route was effective in inducing resistance to rotavirus challenge by the same route, whereas circulating antibody alone was not characteristically protective. There have been very few studies, however, of the mechanisms of immunity to rotavirus illness in humans.

A major obstacle to vaccine development has been the inability to propagate human rotaviruses efficiently in cell cultures, as a result of which it has not been possible to produce enough human rotavirus antigen for vaccine development studies. However, important advances have been made in this area, and several human rotavirus strains have now been successfully cultivated in cynomolgus monkey kidney cell cultures. It may now be possible to develop attenuated mutants by various methods such as cell culture passage, cold adaptation, chemical mutagenesis, or reassortment.

Another strategy being pursued is the utilization of a calf rotavirus to immunize human subjects, with the aim of evoking protective antibodies without causing illness. The promise of this type of approach has been demonstrated (a) in calves, inoculated *in utero* with bovine rotavirus, which were significantly protected against challenge with human rotavirus on the day of, or one day after birth, and (b) in piglets, infected with bovine rotavirus and later challenged with human rotavirus, which shed virus for significantly fewer days than did control animals.

A number of research groups are seeking to apply recombinant DNA methods to the characterization of rotavirus genome segments. This approach is seen as a promising means both of obtaining basic information on the nature of rotavirus genes and of producing rotavirus proteins that could be of value in vaccine development.

Another approach to the prevention of rotavirus illness involves the administration of high-titre rotavirus antibody by the alimentary route. Various animal studies have demonstrated the feasibility of this passive immunization approach for a defined period. In one study in human subjects, 4-9-day-old breast-fed infants had significantly fewer rotavirus infections than those who were not breast-fed. In another study, antibodies and/or trypsin inhibitors present in human milk were found to be associated with protection of neonates against rotavirus infection in the first 5 days of life. These findings could be important, but they require confirmation.

With the passive immunization approach, it might be feasible to immunize pregnant mothers with inactive or live rotavirus vaccine in an attempt to stimulate high levels of antibody in breast milk. It might also be feasible, in selected circumstances, to produce high-titre homologous antibody (or heterologous antibody, if found to be safe), or to prepare suitably treated human immune serum globulin, and add such antibody to the infant's diet for a defined period.

- l'élaboration de méthodes d'identification rapide des sous-groupes et sérotypes de rotavirus;
- l'adoption d'une nomenclature et/ou d'un système de numérotation agréés pour la classification des sous-groupes et sérotypes de rotavirus;
- l'adoption d'un système agréé, qui pourrait être semblable à celui qui est utilisé dans le cas des virus grippaux et des poliovirus, pour l'enregistrement, dans chaque pays ou région, des isolements de rotavirus adaptés à la culture cellulaire;
- la poursuite de la mise au point d'anticorps monoclonaux pour le diagnostic des rotavirus.

Mise au point d'un vaccin contre les rotavirus

La mise au point d'un vaccin contre les rotavirus doit figurer au premier rang des priorités. Pour produire un tel vaccin, il serait utile de comprendre les mécanismes de protection immunitaire contre les rotavirus. Des études sur le veau, le porcelet et l'agneau ont déjà montré l'importance des anticorps anti-virus intestinaux dans la prévention ou l'atténuation de la maladie. Au cours de travaux sur l'agneau particulièrement significatifs, des anticorps anti-rotavirus administrés par voie digestive ont suscité une résistance à une dose d'épreuve de rotavirus administrée par la même voie, alors que les anticorps circulants seuls ne conféraient aucune protection notable. Toutefois, ces mécanismes immunitaires ont été très peu étudiés chez l'homme.

L'un des principaux obstacles à la mise au point d'un vaccin tient aux difficultés de la multiplication des rotavirus humains en culture cellulaire, de sorte qu'on ne dispose pas de la quantité d'antigènes de rotavirus humain nécessaire pour les études. Des progrès importants ont cependant été réalisés en ce domaine puisqu'on a réussi maintenant à cultiver plusieurs souches de rotavirus humain sur des cellules rénales de singe cynomolgus. Il est désormais possible de mettre au point des mutants atténués par diverses méthodes, telles que passage sur culture cellulaire, adaptation au froid, mutagenèse chimique, ou reassortiment génétique.

Une autre voie de recherche consiste à vacciner l'homme avec un rotavirus de veau pour provoquer l'apparition d'anticorps sans qu'il y ait maladie. Ce type d'approche s'est révélé prometteur a) chez des veaux auxquels on a inoculé *in utero* des rotavirus bovins, leur conférant ainsi une protection notable contre une dose d'épreuve de rotavirus humain administrée le jour ou le lendemain de leur naissance, et b) chez des porcelets auxquels on a inoculé un rotavirus bovin et obtenu ainsi une réduction significative (par rapport aux animaux témoins) de la durée d'excrétion du virus après administration d'une dose d'épreuve de rotavirus humain.

Divers groupes de recherche s'efforcent d'appliquer les méthodes de l'ADN recombinant pour caractériser les segments de génome des rotavirus. Cette voie paraît ouvrir des perspectives prometteuses tant en ce qui concerne le rassemblement d'informations de base sur la nature des gènes de rotavirus que pour la production de protéines de rotavirus, qui pourront être précieuses pour la mise au point d'un vaccin.

Une autre approche de la prévention des maladies à rotavirus consiste à administrer *per os* des titres élevés d'anticorps anti-rotavirus. Diverses études sur des animaux ont montré que cette forme d'immunisation passive était efficace pendant une période déterminée. Au cours d'une étude sur l'homme, les nourrissons de 4 à 9 jours allaités au sein ont contracté sensiblement moins d'infections à rotavirus que les nourrissons alimentés au biberon. Une autre étude a montré que des anticorps et/ou des inhibiteurs de la trypsine présents dans le lait humain étaient liés à la protection des nouveau-nés contre les infections à rotavirus pendant les 5 premiers jours de l'existence. Ces observations, qui pourraient être importantes, demandent à être confirmées.

Dans cette optique de l'immunisation passive, il serait peut-être possible d'administrer aux femmes enceintes un vaccin à rotavirus, inactivés ou vivants, afin de stimuler l'apparition de titres élevés d'anticorps dans le lait maternel, qui passeraient ensuite chez le nourrisson. Dans certains cas, on pourrait aussi produire, à titres élevés, des anticorps homologues (ou des anticorps hétérologues si ces derniers se révèlent sans danger) ou encore préparer des immunoglobulines sériques humaines convenablement traitées et ajouter ces anticorps à l'alimentation du nourrisson pendant une certaine durée.