

# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

10 AUGUST 2007, 82nd YEAR / 10 AOÛT 2007, 82<sup>e</sup> ANNÉE

No. 32, 2007, 82, 285–296

<http://www.who.int/wer>

### Contents

- 285 Rotavirus vaccines  
296 WHO web sites on infectious diseases

### Sommaire

- 285 Vaccins antirotavirus  
296 Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

## Rotavirus vaccines

### WHO position paper<sup>1</sup>

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers are reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on vaccines and immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, the scientific media and the general public.

### Summary and conclusion

Rotaviruses are the most common cause of severe diarrhoeal disease in infants and young children worldwide; in 2004, rotavirus infections were estimated to cause approximately 527 000 (475 000–580 000) deaths, predominantly in developing countries. Although the viral strains show considerable diversity, 5 serotypes are responsible for the majority of human rotavirus disease. Primarily transmitted by

## Vaccins antirotavirus

### Note d'information de l'OMS<sup>1</sup>

Conformément à son mandat qui consiste à orienter les Etats Membres sur les questions de santé publique, l'OMS diffuse une série de notes d'information régulièrement mises à jour sur les vaccins et associations de vaccins contre les maladies qui intéressent la santé publique internationale. Ces notes, qui concernent avant tout l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations de base essentielles sur les maladies et les vaccins concernés et indiquent la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial. Elles sont soumises à l'examen d'un certain nombre d'experts, à l'OMS et à l'extérieur et, depuis avril 2006, font l'objet d'un examen et d'une approbation par le groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) sur les vaccins et la vaccination. Les notes d'information sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et des programmes de vaccination. Elles peuvent toutefois aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le corps médical dans son ensemble, ainsi que les médias scientifiques et le grand public.

### Résumé et conclusions

Partout dans le monde, les rotavirus sont la cause la plus fréquente des maladies diarrhéiques graves chez le nourrisson et le jeune enfant; on estime qu'en 2004 les infections à rotavirus ont provoqué quelque 527 000 décès (475 000–580 000), principalement dans les pays en développement. S'il existe une grande diversité de souches virales, la plus grande part des rotaviruses humaines sont dues à 5 sérotypes. Transmis avant tout par voie féco-

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

8.2007  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> Replaces the WHO position paper on rotavirus vaccines published by the *Weekly Epidemiological Record* in 1999 (see No. 5, 1999, 33–38) and the update on rotavirus vaccines published in 2003 (see No. 1, 2003, pp. 2–3).

<sup>1</sup> Remplace la Note d'information de l'OMS sur les vaccins antirotavirus publiée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 1999 (voir N° 5, 1999, 33–38) et la mise à jour sur les vaccins antirotavirus publiée en 2003 (voir N° 1, 2003, pp. 2–3).

the faecal–oral route, rotaviruses affect the vast majority of children worldwide before the age of 3 years, and in most developing countries before the first birthday. In 1999, a highly efficacious rotavirus vaccine, RotaShield™, licensed in the United States, was withdrawn from the market after less than one year because of its association with intussusception. Two new live, oral, attenuated rotavirus vaccines were licensed in 2006: the monovalent human rotavirus vaccine (Rotarix™) and the pentavalent bovine–human, reassortant vaccine (RotaTeq™). Both vaccines have demonstrated very good safety and efficacy profiles in large clinical trials in western industrialized countries and in Latin America. Careful surveillance has not revealed any increased risk of intussusception in the vaccinated groups with either vaccine. The new rotavirus vaccines are now introduced for routine use in a number of industrialized and developing countries.

**The current rotavirus vaccines are considered equally safe and efficacious, but differ in antigen composition and immunization schedule. In general, they provide about 90–100% protection against severe rotavirus disease and about 74–85% protection against rotavirus diarrhoea of any severity, depending on the schedule of administration and the population evaluated. The protection against severe rotavirus infection is shown to extend into the second year of follow-up for both of these two vaccines.**

To date, the clinical efficacy of rotavirus vaccines has been demonstrated mainly in the United States, Europe and Latin America. WHO strongly recommends the inclusion of rotavirus vaccination into the national immunization programmes of regions where vaccine efficacy data suggest a significant public health impact and where appropriate infrastructure and financing mechanisms are available. However, until the full potential of the current rotavirus vaccines has been confirmed in all regions of the world, in particular in Asia and Africa, WHO is not prepared to recommend global inclusion of rotavirus vaccines into national immunization programmes.<sup>2</sup>

Surveillance and monitoring of rotavirus disease, preferably through the establishment of sentinel surveillance sites, are essential to assess the need for vaccination and the impact of the vaccine in reducing the burden of disease. Extensive post-marketing safety surveillance of the new rotavirus vaccines is required to monitor possible vaccine-associated intussusception in the concerned age group.

Decision-making about the introduction of rotavirus vaccines in developing countries should consider, beyond cost-effectiveness, issues of affordability, the financial and operational impact on the immunization delivery system, and current immunization practices, particularly with regard to age at vaccination.

**Regardless of the implementation plan for rotavirus vaccination, a coordinated strategy for the prevention**

orale, les rotavirus touchent la grande majorité des enfants du monde entier avant l'âge de 3 ans et ceux de la plupart des pays en développement avant le premier anniversaire. En 1999, un vaccin antirotavirus très efficace, RotaShield™, autorisé aux États-Unis, a été retiré du marché après moins d'une année d'utilisation en raison de son association avec des cas d'invagination intestinale. Deux nouveaux vaccins antirotavirus atténués vivants oraux ont été autorisés en 2006 : le vaccin antirotavirus humain monovalent (Rotarix™) et le vaccin réassorti bovin-humain pentavalent (RotaTeq™). Des essais cliniques à grande échelle, menés dans des pays occidentaux industrialisés et en Amérique latine, ont démontré que ces 2 vaccins présentaient de très bons profils d'innocuité et d'efficacité. Un suivi rigoureux n'a fait apparaître aucune augmentation du risque d'invagination intestinale dans les groupes vaccinés par l'un ou l'autre de ces vaccins. Ces nouveaux vaccins antirotavirus sont désormais introduits en vue d'une utilisation systématique dans un certain nombre de pays industrialisés et en développement.

**Les vaccins antirotavirus actuels sont jugés aussi sûrs et efficaces l'un que l'autre, mais leurs compositions antigéniques et leurs schémas d'administration diffèrent. D'une manière générale, ils confèrent une protection d'environ 90 à 100% contre les rotaviroses graves et d'environ 74 à 85% contre l'ensemble des diarrhées à rotavirus, selon le calendrier d'administration et la population évaluée. Il a été prouvé que la protection conférée contre les rotaviroses graves persiste pendant la deuxième année de suivi pour ces 2 vaccins.**

Jusqu'ici, l'efficacité clinique des vaccins antirotavirus a été démontrée principalement aux États-Unis, en Europe et en Amérique latine. L'OMS recommande vivement d'adjoindre la vaccination antirotavirus aux programmes nationaux de vaccination dans les régions où les données sur l'efficacité des vaccins font penser qu'elle pourrait avoir un impact significatif sur la santé publique et où l'on dispose d'une infrastructure et de mécanismes de financement appropriés. Toutefois, tant que le véritable potentiel des vaccins antirotavirus actuels n'a pas été confirmé dans toutes les régions de la planète, et en particulier en Asie et en Afrique, l'OMS n'est pas disposée à recommander une telle introduction, au niveau mondial.<sup>2</sup>

La surveillance et le suivi des rotaviroses, de préférence par la mise en place de sites de surveillance sentinelles, sont indispensables pour évaluer l'utilité de la vaccination et ses effets sur la réduction de la charge de morbidité. Un important effort de pharmacovigilance s'impose après la mise sur le marché des nouveaux vaccins antirotavirus pour étudier le risque d'invagination intestinale potentiellement associé aux vaccins dans la classe d'âge concernée.

La décision concernant l'introduction des vaccins antirotavirus dans les pays en développement doit prendre en compte, outre le rapport coût/efficacité, les problèmes d'accessibilité économique, l'impact financier et opérationnel sur le système de délivrance des vaccins et sur les pratiques vaccinales actuelles, notamment en ce qui concerne l'âge au moment de la vaccination.

**Quel que soit le plan de mise en œuvre de la vaccination antirotavirus, une stratégie coordonnée de prévention et de**

<sup>2</sup> Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). WER 2006, January 13 ( No.1, 2006, pp. 2–11).

<sup>2</sup> Groupe stratégique consultatif d'experts. REH 2006, 13 janvier (N° 1, 2006, pp. 2 et 3).

and treatment of childhood diarrhoeal diseases will require improvements in hygiene and sanitation levels, as well as awareness of and access to oral rehydration therapy, zinc supplementation and other effective treatments as recommended by WHO.

The Rotarix™ vaccine is administered orally in a 2-dose schedule to infants of approximately 2 and 4 months of age. The first dose can already be administered at the age of 6 weeks and should be given no later than at the age of 12 weeks. The interval between the 2 doses should be at least 4 weeks. The 2-dose schedule should be completed by age 16 weeks, and no later than by 24 weeks of age.

For RotaTeq™, the recommended schedule is 3 oral doses at ages 2, 4 and 6 months. The first dose should be administered between ages 6–12 weeks and subsequent doses at intervals of 4–10 weeks. Vaccination should not be initiated for infants aged >12 weeks. All 3 doses should be administered before the age of 32 weeks.

There is a potentially higher risk of intussusception when the first dose of these vaccines is given to infants aged >12 weeks; consequently, current rotavirus vaccines should not be used in catch-up vaccination campaigns, where the exact age of the vaccinees may be difficult to ascertain.

## Background

### Epidemiology

Rotaviruses are the leading cause of severe, dehydrating diarrhoea in children aged <5 years globally, with an estimated >25 million outpatient visits and >2 million hospitalizations attributable to rotavirus infections each year. In developing countries, three-quarters of children acquire their first episode of rotavirus diarrhoea before the age of 12 months, whereas in developed countries the first episode is frequently delayed until the age of 2–5 years. Severe rotavirus gastroenteritis is largely limited to children aged 6–24 months. Fatal outcomes, in 2004 estimated to be 527 000 (475 000–580 000) annually, occur predominantly in low-income countries. Rotavirus reinfection is common, although the primary infection is usually the most significant clinically. In temperate climates, the incidence of rotavirus gastroenteritis typically peaks during the winter season, whereas in tropical settings rotavirus occurs year round and a marked seasonality may be masked by high background levels.

Rotaviruses are shed in very high concentrations (>10<sup>12</sup> particles/gram) and for many days in the stools and vomitus of infected individuals. Transmission occurs primarily by the faecal–oral route, directly from person to person or indirectly via contaminated fomites. The universal occurrence of rotavirus infections shows that clean water supplies and good hygiene are unlikely to have a substantial effect on virus transmission.

### The pathogen

Rotaviruses are classified as a genus in the family of *Reoviridae*. The triple-layered viral particle encompasses

traitement des maladies diarrhéiques de l'enfant supposera une amélioration des conditions d'hygiène et d'assainissement, ainsi que la sensibilisation et l'accès aux traitements par réhydratation orale, à la supplémentation en zinc et autres traitements efficaces recommandés par l'OMS.

Le vaccin Rotarix™ est administré par voie orale en 2 doses aux nourrissons à environ 2 et 4 mois. La première dose peut être administrée dès 6 semaines après la naissance et jusqu'à 12 semaines au plus tard, l'intervalle entre les 2 doses devant être d'au moins 4 semaines. Le nourrisson devrait donc avoir reçu les 2 doses à l'âge de 16 semaines et pas après celui de 24 semaines.

En ce qui concerne le RotaTeq™, il est recommandé d'administrer 3 doses par voie orale à 2, 4 et 6 mois. La première dose doit être administrée entre la sixième et la douzième semaine après la naissance et les doses suivantes à intervalles de 4 à 10 semaines. Il ne faut pas débiter de vaccination chez des nourrissons de >12 semaines. Les 3 doses doivent avoir été administrées avant l'âge de 32 semaines.

Le risque d'invagination intestinale peut être plus élevé lorsque la première dose de l'un ou l'autre vaccin est administrée à un nourrisson de plus de 12 semaines. Il ne faut donc pas utiliser les vaccins antirotavirus actuels dans le cadre de campagnes de rattrapage, lorsque l'âge exact des enfants à vacciner peut être difficile à déterminer.

## Considérations générales

### Epidémiologie

Chez l'enfant de <5 ans, les rotaviroses sont la principale cause de diarrhées graves invoquant une déshydratation, et l'on estime annuellement à >25 millions le nombre des consultations et à >2 millions le nombre des hospitalisations qu'elles entraînent au niveau mondial. Dans les pays en développement, les trois quarts des enfants subissent un premier épisode de diarrhée à rotavirus avant l'âge de 12 mois, alors que, dans les pays développés, le premier épisode n'intervient souvent pas avant l'âge de 2 à 5 ans. Les gastro-entérites à rotavirus graves touchent essentiellement les enfants de 6 à 24 mois. Les issues fatales, estimées en 2004 à 527 000 (entre 475 000 et 580 000) concernent avant tout les pays à faible revenu. La réinfection par un rotavirus est fréquente, même si la primo-infection est généralement la plus manifeste sur le plan clinique. Sous les climats tempérés, l'incidence de la gastro-entérite à rotavirus atteint généralement un pic au cours de l'hiver, alors qu'en milieu tropical les rotaviroses sévissent toute l'année et une saisonnalité marquée peut être masquée par des niveaux de fond élevés.

Les rotavirus sont excrétés à très fortes concentrations (>10<sup>12</sup> particules/gramme) et pendant plusieurs jours dans les selles et les vomissures des sujets infectés. La transmission se fait principalement par voie féco-orale, directement de personne à personne ou indirectement par des matières contaminées. Le fait que les rotaviroses sévissent dans le monde entier montre que l'approvisionnement en eau potable et le niveau d'hygiène n'ont probablement pas un effet très important sur la transmission.

### L'agent pathogène

Les rotavirus sont classés en tant que genre dans la famille des réoviridés. La particule virale est dotée d'une triple couche

a viral genome consisting of 11 segments of double-stranded RNA that encode 6 structural viral proteins (VPs) and 6 non-structural viral proteins (NSPs). Reassortment of the 11 gene segments may take place in coinfecting host cells during the viral replication cycle. Formation of reassortants is in part responsible for the wide variety of rotavirus strains found in nature; even reassortants of animal-human strains have been identified.

The outermost viral layer contains the structural viral proteins VP7 and VP4, which elicit the production of neutralizing antibodies in the host and are considered important for protective immunity. In humans, at least 11 different VP7 antigens (G-types) and 11 different VP4 antigen (P-types) have been identified. As the combination of G- and P-types can vary independently, a binomial typing system is used to identify strains.

Currently, 5 G-P combinations (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]) and G9P[8]) cause approximately 90% of all human rotavirus infections in large areas of the world; type G1P[8] is the most prevalent. Many different rotavirus types circulate simultaneously, particularly in developing countries. Furthermore, the prevailing types may differ considerably from one season to the next, even within the same geographical area. The type of rotavirus does not usually correlate with the severity of the disease.

### Laboratory diagnosis

A reliable diagnosis of rotavirus gastroenteritis requires laboratory confirmation. Although a range of diagnostic tests are commercially available, the enzyme immunoassays (EIAs) for detection of rotavirus antigen directly in stool specimens are the most sensitive. A range of more advanced laboratory methods are used for further strain differentiation. Both natural rotavirus infection and rotavirus vaccination induce antibodies that are readily detected by serological methods.

### Pathogenesis and disease

The rotavirus infection affects primarily the mature enterocytes on the tips of the small intestinal villi. Destruction of the affected cells reduces digestion and absorption of nutrients, resulting in secretory diarrhoea with a loss of fluids and electrolytes into the intestinal lumen.

The clinical spectrum of rotavirus disease is wide, ranging from transient mild diarrhoea to severe gastroenteritis that results in dehydration, electrolyte disturbances, shock and even death. In infants aged >3 months, the first exposure to rotavirus frequently results in gastroenteritis, whereas reinfections are mostly asymptomatic or cause mild disease only. In typical cases, following an incubation period of 1–3 days, the onset of disease is abrupt, with fever and vomiting followed by explosive, watery diarrhoea. Detailed clinical scoring systems have been developed to facilitate comparison of disease severity, particularly in vaccine trials. The gastrointestinal symptoms normally disappear within 3–7 days, but may last for up to 2–3 weeks. Recovery is in general complete. No specific antiviral therapy is

protéique et son génome est constitué d'un ARN double-brin composé de 11 segments, qui code pour 6 protéines structurales (VP) et 6 protéines non structurales (NSP). Un réassortiment des 11 segments génétiques peut s'opérer dans des cellules hôtes subissant une co-infection pendant le cycle de réplication du virus. L'apparition de souches réassorties est partiellement responsable de la grande variété de souches de rotavirus rencontrées dans la nature et on a même identifié des souches résultant de réassortiment entre des souches humaines et animales.

La couche virale la plus externe contient les protéines structurales VP7 et VP4 qui déclenchent la production d'anticorps neutralisants chez l'hôte et sont considérées comme jouant un rôle important dans la constitution d'une immunité protectrice. Dans le cas de l'homme, on a identifié au moins 11 antigènes VP7 (sérotypes G) et 11 antigènes VP4 (sérotypes P) différents. Les sérotypes G et P pouvant se combiner de manière indépendante, on a eu recours à un système de typage binomial pour identifier les souches.

Actuellement, dans de vastes régions du monde, 5 combinaisons sérotypiques (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]) sont à l'origine d'environ 90 % de la totalité des rotaviroses humaines, le type G1P[8] ayant la plus forte prévalence. De nombreux types distincts de rotavirus circulent simultanément, en particulier dans les pays en développement. En outre, les types prévalents varient fortement d'une saison à l'autre, même au sein d'une même zone géographique. Il n'y a habituellement pas de corrélation entre le type de rotavirus et la gravité de la maladie.

### Examens diagnostiques en laboratoire

Pour être fiable, le diagnostic d'une gastro-entérite à rotavirus doit être confirmé en laboratoire. S'il existe sur le marché toute une palette de tests diagnostiques, les tests immunoenzymatiques (EIA), qui permettent de détecter la présence d'antigènes du rotavirus directement dans des échantillons de selles, sont les plus sensibles. Pour une différenciation plus poussée des souches, on fait appel à des méthodes de laboratoire plus sophistiquées. Les rotaviroses d'origine naturelle, comme la vaccination antirotavirus, induisent la production d'anticorps facilement détectables par des méthodes sérologiques.

### Pathogenèse et évolution de la maladie

Les rotaviroses touchent principalement les entérocytes matures au sommet des villosités intestinales. La destruction des cellules touchées réduit la digestion et l'absorption des nutriments, en provoquant des diarrhées sécrétoires qui s'accompagnent de pertes liquidiennes et électrolytiques par voie intestinale.

Les rotaviroses peuvent provoquer une gamme étendue de symptômes, allant de la diarrhée bénigne transitoire à la gastro-entérite sévère entraînant une déshydratation, des troubles électrolytiques, un état de choc et même parfois la mort. Chez le nourrisson de >3 mois, la première exposition au rotavirus provoque fréquemment une gastro-entérite, tandis que les réinfections sont le plus souvent asymptomatiques ou ne conduisent qu'à une forme bénigne de la maladie. Dans les cas typiques, après une période d'incubation de 1 à 3 jours, la rotavirose se manifeste brutalement par de la fièvre et des vomissements, suivis d'une diarrhée explosive et aqueuse. Des systèmes d'évaluation clinique précis ont été mis au point pour permettre une comparaison plus facile de la gravité des rotaviroses, notamment dans le cadre d'essais cliniques. Les symptômes gastro-intestinaux disparaissent normalement au

available. [Please note that this sentence was revised on 22 August 2007].

### **Protective immunity**

The correlates of immunity to rotavirus infection are incompletely defined, but the immune responses to the VP4 and VP7 proteins are generally believed to be important. Rotavirus serum IgA antibody responses have been used as measures of vaccine immunogenicity of all the candidate live attenuated rotavirus vaccines evaluated so far and should also be recorded for new rotavirus vaccine candidates. Cell-mediated immunity is probably involved in both protection against and recovery from rotavirus disease. Following the first infection, the serological response is directed mainly against the actual viral serotype (i.e. a homotypic response), whereas a broader, heterotypic antibody response is elicited following one or more subsequent rotavirus infections.

In immunocompromised patients, natural rotavirus infection is not regularly associated with increased severe diarrhoea or systemic disease, although shedding of the virus may be prolonged. However, individuals who are immunocompromised, because of congenital immunodeficiency, bone marrow transplantation or solid organ transplantation, sometimes experience severe, prolonged and even fatal rotavirus gastroenteritis.

### **Rotavirus vaccines**

Vaccine efforts have focused on the development of live, attenuated rotavirus strains of human and/or animal origin that will replicate in the gut. The immune response is highly dependent on the administered dose of the vaccine and on a variety of host factors, including maternal antibodies, interfering bacterial and viral agents, and possibly malnutrition.

Early studies on rotavirus vaccines demonstrated variable efficacy results with monovalent strains bearing different human or non-human rotavirus G- and P-types. As a result, reassortant vaccine candidates with multiple human rotavirus VP7 and VP4 antigens have been developed.

One of these constructs, a rhesus-human reassortant tetravalent rotavirus vaccine (RotaShield®, Wyeth-Lederle), was licensed in the United States in 1998 and recommended for routine use in US infants shortly afterwards. Extensive evaluations completed before licensure indicated that the vaccine was safe and efficacious. However, in less than a year the vaccine was withdrawn by the manufacturer following reports of an excess number of cases of intussusception (i.e. intestinal invagination resulting in obstruction<sup>3</sup>) in the 2 weeks following vaccination, as compared to rates of naturally occurring intussusception. This unexpected

bout de 3 à 7 jours, mais peuvent aussi durer 2 à 3 semaines. La récupération est en général totale. On ne dispose d'aucun traitement antiviral spécifique [merci de bien vouloir noter que cette phrase a été modifiée le 22 août 2007].

### **Immunité protectrice**

Les indicateurs de l'immunité aux rotaviroses ne sont pas encore complètement définis, mais on pense généralement que les réponses immunitaires aux protéines VP4 et VP7 jouent un rôle majeur. Les réponses anticorps IgA spécifiques du rotavirus ont été utilisées comme mesures de l'immunogénicité de tous les vaccins antirotavirus expérimentaux atténués vivants évalués jusqu'à présent et doivent être enregistrées pour les nouveaux candidats vaccins. Il est probable qu'une immunité à médiation cellulaire intervient à la fois dans la protection contre les rotaviroses et dans la récupération après ces maladies. La primo-infection entraîne une réponse sérologique dirigée principalement contre le sérotype viral présent (réponse homotypique), tandis qu'une ou plusieurs infections à rotavirus ultérieures induisent une réponse en anticorps de plus grande ampleur et hétérotypique.

Chez les personnes immunodéprimées, les infections à rotavirus d'origine naturelle ne sont pas systématiquement associées à une augmentation des diarrhées graves ou à des maladies systémiques, bien que l'excrétion du virus puisse durer plus longtemps chez elles. Cependant, chez les individus immunodéprimés en raison d'une immunodéficience congénitale ou d'une transplantation de moelle osseuse ou d'un organe solide, l'infection peut se traduire par une gastro-entérite à rotavirus sévère, durable et même mortelle.

### **Vaccins antirotavirus**

Les efforts dans le domaine des vaccins antirotavirus se sont concentrés sur le développement de vaccins atténués vivants, obtenus à partir de souches humaines et/ou animales et destinés à se répliquer dans l'intestin grêle. La réponse immunitaire déclenchée dépend fortement de la dose vaccinale administrée et de divers facteurs propres à l'hôte, dont l'éventuelle présence d'anticorps maternels, de bactéries ou de virus interférant avec les rotaviroses, ou encore d'une possible malnutrition.

Des études antérieures ont indiqué une efficacité variable pour des vaccins monovalents préparés à partir d'une souche appartenant à différents sérotypes G ou P humains ou non humains. On a donc par la suite développé des vaccins expérimentaux réassortis, contenant plusieurs antigènes humains VP7 et VP4.

L'une de ces constructions virales, un vaccin antirotavirus réassorti simien-humain (rhésus) tétravalent (RotaShield®, Wyeth-Lederle), a été autorisé aux Etats-Unis en 1998 et son introduction dans le calendrier de vaccination systématique des nourrissons américains a été recommandée peu de temps après. Des évaluations très complètes réalisées avant l'autorisation avaient indiqué que le vaccin était sans danger et efficace. Cependant, moins d'un an après, le vaccin était retiré par le fabricant suite à la notification d'un excès de cas d'invagination intestinale (c'est-à-dire d'invaginations résultant en une obstruction<sup>3</sup>) dans les 2 semaines suivant la vaccination, par rapport aux taux de survenue naturelle de ce phénomène.

<sup>3</sup> *Acute intussusception in infants and young children*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/V&B/.02.19; available at <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/www640.pdf>).

<sup>3</sup> *Acute intussusception in infants and young children*. Genève. Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHO/V&B/.02.19; disponible à l'adresse <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/www640.pdf>).

adverse event was associated primarily with the first of the 3 oral vaccine doses and occurred predominantly in infants >3 months of age. Although the true incidence of this adverse event proved difficult to establish, a group of international experts suggested a consensus attributable risk of 1 per 10 000 vaccinated infants. The pathogenic mechanisms involved in intussusception following rotavirus vaccination remain poorly defined.

## Current rotavirus vaccines

**The monovalent human rotavirus vaccine (Rotarix™)**  
Rotarix™ is a live oral vaccine originating from a G1P[8] strain that was isolated from a case of infantile gastroenteritis. This strain has undergone multiple passages in tissue culture, and the resulting attenuated vaccine strain, RIX4414, has been propagated in Vero cells and subsequently tested in extensive randomized, placebo-controlled safety and efficacy trials in Latin America and Europe. Rotarix™ is now licensed in a large number of countries worldwide.

Before licensure, RIX4414 (Rotarix™) was evaluated for safety and efficacy in a large randomized, double-blind, phase III trial involving 63 225 infants in 11 Latin American countries and in Finland. The participants received 2 oral doses of either the vaccine or a placebo at approximately 2 and 4 months of age. The vaccine was found to be safe and, in particular, was not associated with an increased risk of intussusception. During the 9–10 months' observation period, the vaccine efficacy against severe rotavirus diarrhoea and hospitalization was 85% (95% confidence interval (CI): 72–92) and 85% (95% CI: 70–94) respectively, and reached 100% against more severe rotavirus gastroenteritis according to the pre-established clinical scale. Hospitalization for diarrhoea of any cause was reduced by 42% (95% CI: 29–53). Efficacy was high (87%; 95% CI: 63–97) against severe rotavirus diarrhoea caused not only by the original G1P[8] strains but also by G3P[8], G4P[8] and G9P[8] strains. The efficacy against G2P[4] strains was 45% (95% CI: –81–86), indicating that Rotarix™ has some protective impact even on strains that do not share its VP4 or VP7 proteins. In a subsequent meta-analysis that included the results of phase II and phase III studies, the overall efficacy of this vaccine against G2P[4] was 81% (95% CI: 32–96).

A phase III trial conducted in 6 European countries and involving 3874 children assessed the efficacy and immunogenicity of Rotarix™ when co-administered with vaccines normally included in national immunization programmes. In this trial, the vaccine conferred 87% (95% CI: 80–92) protection against any, and 96% (95% CI: 90–99) protection against severe rotavirus gastroenteritis. Protection in the order of 96–100% was documented against severe gastroenteritis caused by serotypes G1, G3, G4, and G9, whereas the corresponding protection against G2 disease was 75% (95% CI: 39–100). Furthermore, protection was 100% (95% CI: 82–100) against hospitalization due to rotavirus and 75% (95% CI: 46–89) against hospitalization against gastroenteritis of any cause. In this trial, none of the immune responses to

Cet événement indésirable inattendu était associé de manière prédominante à la première des 3 doses vaccinales orales et se produisait principalement chez les nourrissons de >3 mois. Bien que l'incidence réelle de cet événement indésirable se soit avérée difficile à établir, un groupe d'experts internationaux a proposé qu'on se mette d'accord sur un risque attribuable de 1 pour 10 000 nourrissons vaccinés. Les mécanismes pathogènes impliqués dans une invagination intestinale postvaccinale restent mal définis.

## Vaccins antirotavirus actuels

**Le vaccin antirotavirus humain monovalent (Rotarix™)**  
Le Rotarix™ est vaccin oral vivant préparé avec une souche G1P[8] isolée à partir d'un cas de gastro-entérite infantile. Cette souche a subi de nombreux passages en culture tissulaire et la souche vaccinale atténuée résultante, RIX4414, a été propagée sur des cellules Vero, puis soumise à des essais d'innocuité et d'efficacité de grande ampleur, randomisés et contrôlés par placebo, en Amérique latine et en Europe. Le Rotarix™ est maintenant autorisé dans un grand nombre de pays dans le monde.

Avant son autorisation, le vaccin RIX4414 (Rotarix™) a été évalué sous l'angle de l'innocuité et de l'efficacité dans le cadre d'un grand essai de phase III randomisé et en double aveugle, portant sur 63 225 nourrissons de 11 pays d'Amérique latine et en Finlande. Les participants ont reçu 2 doses orales du vaccin ou du placebo à environ 2 et 4 mois. Le vaccin a été jugé sans danger et, notamment, sans association avec une augmentation du risque d'invagination intestinale. Pendant la période d'observation de 9 à 10 mois, l'efficacité du vaccin contre les diarrhées à rotavirus et les rotaviroses entraînant une hospitalisation a été respectivement de 85% [intervalle de confiance à 95% (IC): 72–92] et de 85% (IC à 95%: 70–94) et a atteint 100% contre les gastro-entérites à rotavirus les plus graves selon l'échelle clinique préétablie. Le nombre d'hospitalisations pour diarrhées toutes causes confondues a été réduit de 42% (IC à 95%: 29–53). Le vaccin s'est montré très efficace (87%; IC à 95%: 63–97) contre les diarrhées à rotavirus graves provoquées non seulement par les souches d'origine du vaccin (G1P[8]), mais aussi contre les souches G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. L'efficacité contre les souches G2P[4] était de 45% (IC à 95%: –81–86), ce qui indique que le Rotarix™ exerce un certain effet protecteur, même contre des souches qui ne contiennent pas les protéines VP4 et VP7. Dans une méta-analyse ultérieure qui incluait les résultats d'études de phase II et de phase III, l'efficacité globale du vaccin contre G2P[4] était de 81% (IC à 95%: 32–96).

Un essai de phase III mené dans 6 pays européens et portant sur 3874 enfants a évalué l'efficacité et l'immunogénicité du Rotarix™ coadministré avec des vaccins normalement inclus dans les programmes nationaux de vaccination. Dans cet essai, le vaccin a conféré une protection de 87% (IC à 95%: 80–92) contre l'ensemble des gastro-entérites à rotavirus et de 96% (IC à 95%: 90–99) contre les gastro-entérites à rotavirus graves. Une protection de l'ordre de 96–100% a été relevée contre les gastro-entérites sévères dues aux sérotypes G1, G3, G4 et G9, alors que la protection correspondante pour G2 était de 75% (IC à 95%: 39–100). En outre, la protection était de 100% (IC à 95%: 82–100) contre les hospitalisations dues à des rotaviroses et de 75% (IC à 95%: 46–89) contre celles dues à des gastro-entérites, quelle qu'en soit leur cause. Dans cet essai, aucune des réponses immunitaires aux vaccins de l'enfance coadministrés n'a été amoindrie par

the co-administered childhood vaccines were impaired when compared with a placebo during the 6 months' follow up-period.

Following the first dose of Rotarix™, the vaccine strain (RIX4414) is demonstrated by EIA in the stools in about 50% of the vaccinees, with peak excretion around the seventh day post-immunization. Following the second dose, the corresponding figure is about 4%. Only about 17% of the EIA-positive samples show presence of live RIX4414.

The lyophilized vaccine should be kept at 2–8 °C in its original package, protected from light. Rotarix™ should not be frozen. The vaccine shelf-life is 3 years. Each dose (~1.2 ml) contains no less than 10 million cell-culture infectious doses (CCID50) of the vaccine virus. The vaccine does not contain thimerosal.

Following reconstitution in calcium carbonate buffer, which is contained in a single-dose, pre-filled oral applicator, Rotarix™ should be given promptly. The vaccine is administered orally in a 2-dose schedule. The first dose should be given to infants at 6–12 weeks of age (but not later than 12 weeks of age) and the second following an interval of at least 4 weeks. The schedule should be completed by age 16 weeks, and not later than by 24 weeks of age.

#### **The pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine (RotaTeq™)**

RotaTeq™ contains 5 reassortant rotaviruses developed from human and bovine (WC3) parent rotavirus strains. Four WC3-based reassortants express one of the VP7 proteins G1, G2, G3 or G4 from the human strains and the VP4 protein P7[5] from the bovine strain, whereas the fifth reassortant virus expresses the VP4 protein P1A[8] from a human strain and the G6 protein from the bovine parent strain. The reassortants are subsequently propagated in Vero cells using standard cell-culture techniques.

The efficacy and safety of RotaTeq™ have been demonstrated in major trials in both industrialized and some developing countries in Latin America, and this vaccine is now licensed in a large number of countries worldwide.

In a phase III trial involving more than 70 000 healthy infants who received the first of 3 vaccine or placebo doses at the age of 6–12 weeks, the efficacy against rotavirus gastroenteritis of any severity was 74% (95% CI: 67–79) and against severe rotavirus gastroenteritis 98% (95% CI: 90–100). Efficacy was observed against all G1–G4 and G9 serotypes, but relatively few non-G1 cases were reported in these trials.

Careful follow up of the vaccinated infants who had participated in phase III studies on RotaTeq™ did not disclose any vaccine-associated serious adverse events, including intussusception. Faecal shedding of vaccine virus was found in 8.9% after the first vaccine dose, and in 0% and 0.3% respectively after the second and third vaccine doses.

comparaison avec l'administration d'un placebo pendant la période de suivi de 6 mois.

Suite à l'administration de la première dose de Rotarix™, on met en évidence la présence de la souche vaccinale (RIX4414) par EIA dans les selles chez environ 50% des vaccinés, avec un pic d'excrétion autour du septième jour suivant la vaccination. Après l'administration de la seconde dose, le chiffre correspondant est d'environ 4%. La présence de RIX4414 vivant n'a été mise en évidence que dans 17% environ des échantillons positifs pour l'EIA.

Le vaccin lyophilisé doit être maintenu à une température de 2 à 8 °C et à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine. Le Rotarix™ ne doit pas être congelé. Sa durée de conservation est de 3 ans. Chaque dose (~1,2 ml) contient au moins 10 millions de doses infectieuses en culture cellulaire (DI50 en CC) de virus vaccinal. Le vaccin ne contient pas de thimérosal.

Après reconstitution dans un tampon de carbonate de calcium, contenu dans un applicateur oral prérempli à dose unique, le Rotarix™ doit être administré rapidement. La vaccination s'effectue par voie orale en 2 prises. La première dose doit être administrée à des nourrissons de 6 à 12 semaines (mais dont l'âge ne dépasse pas 12 semaines) et la deuxième après un intervalle de 4 semaines au moins. La série de prises vaccinales devrait s'achever à 16 semaines et au plus tard à 24 semaines.

#### **Le vaccin antirotavirus pentavalent réassorti bovin-humain (RotaTeq™)**

Le RotaTeq™ contient 5 souches de rotavirus réassorties (WC3) obtenues à partir de souches mères de rotavirus. Quatre souches réassorties de l'ensemble WC3 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, tandis que la cinquième souche virale réassortie exprime la protéine VP4 P1A[8] provenant d'une souche humaine et la protéine G6 provenant de la souche mère bovine. Les souches réassorties sont ensuite propagées dans des cellules Vero par des techniques de culture cellulaire classiques.

L'efficacité et l'innocuité du RotaTeq™ ont été démontrées dans des essais de grande ampleur dans des pays industrialisés et dans certains pays en développement d'Amérique latine. Ce vaccin est maintenant autorisé dans un grand nombre de pays dans le monde.

Dans un essai de phase III portant sur plus de 70 000 nourrissons en bonne santé ayant reçu la première des 3 doses vaccinales ou de placebo entre 6 et 12 semaines, l'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus de gravité quelconque était de 74% (IC à 95%: 67-79) et contre les gastro-entérites à rotavirus graves de 98% (IC à 95%: 90-100). Dans cet essai, on a observé une efficacité contre tous les sérotypes G1 à G4 et G9, mais on a relevé relativement peu de cas de rotavirose non G1.

Un suivi attentif des nourrissons vaccinés ayant participé aux études de phase III concernant le RotaTeq™ n'a fait apparaître aucun effet indésirable grave lié au vaccin et notamment d'invagination intestinale. On a relevé une excrétion fécale du virus vaccinal de 8,9% après la première dose vaccinale, puis de 0% et de 0,3% respectivement après les deuxième et troisième doses vaccinales.

A large study conducted in the USA and several countries in Latin America and Europe showed that RotaTeq™, during the first 2 years of life, reduced the incidence of diarrhoeal-related visits to physicians offices by 86% (95% CI: 74–93), visits to medical emergency departments by 94% (95% CI: 89–97) and the incidence of hospitalizations for rotavirus gastroenteritis by 96% (95% CI: 91–98). The vaccine reduced hospitalizations due to gastroenteritis, regardless of etiology, by 59% (95% CI: 56–65). The efficacy of Rotateq™ in the second rotavirus season post vaccination was 63% (95% CI: 44–75) against rotavirus gastroenteritis of any severity and 88% (95% CI: 49–99) against severe gastroenteritis.

RotaTeq™ is provided in a squeezable plastic dosing tube that allows administration directly to infants by mouth. Each dose (2 ml) of the vaccine contains a minimum titre of approximately  $1.2 \times 10^{12}$  infectious units per dose. The 5 reassortant strains are suspended in a solution of buffer and stabilizer that can be stored and refrigerated at 2–8 °C for up to 24 months. No preservatives or thimerosal are present in the vaccine. Following removal from refrigeration, the vaccine should be used promptly.

The recommended schedule in the USA and several other countries is 3 oral doses at ages 2, 4 and 6 months. The first dose should be administered between ages 6–12 weeks and subsequent doses at intervals of 4–10 weeks. Rotavirus vaccination should not be initiated for infants aged >12 weeks, and all 3 doses should be administered by age 32 weeks. Data on the efficacy of <3 doses of this vaccine are limited, although estimates in the USA suggest an 83% and 81% reduction in hospitalizations and in emergency department visits during the first 2 years of life following 1 and 2 doses, respectively, as compared with a 95% reduction following the full course of 3 doses.

#### **Rotarix™ and RotaTeq™: safety issues, contra-indications and immunological interferences**

In 2005, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that the pre-licensing safety files of the current rotavirus vaccines were reassuring. In June 2007, GACVS stated that, to date, careful post-licensure surveillance did not indicate any increased risk of intussusception or other serious adverse events associated with the use of these vaccines. On rare occasions, mild and transient symptoms from the gastrointestinal or respiratory tract may be associated with rotavirus vaccination.

Until more information is available on the safety and efficacy of administering these vaccines to infants who are potentially immunocompromised, including HIV-infected individuals, and to infants with pre-existing chronic gastrointestinal conditions, physicians should assess the potential risks and benefits of rotavirus vaccination on an individual basis.

Contraindications for these vaccines are hypersensitivity to any of their components and a history of intussusception

Une étude de grande ampleur menée aux Etats-Unis et dans plusieurs pays d'Amérique latine et d'Europe a montré que le RotaTeq™, pendant les 2 premières années de vie, avait permis de réduire l'incidence des consultations au cabinet médical liées à des diarrhées de 86% (IC à 95%: 74-93), celle des consultations dans les services d'urgence de 94% (IC à 95%: 89-97) et celle des hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus de 96% (IC à 95%: 91-98). Le vaccin a aussi permis de faire baisser le nombre d'hospitalisations dues à des gastro-entérites, quelle qu'en soit l'étiologie, de 59% (IC à 95%: 56-65). L'efficacité du RotaTeq™ pendant la deuxième saison succédant à la vaccination antirotavirus a été de 63% (IC à 95%: 44-75) contre l'ensemble des gastro-entérites à rotavirus et de 88% (IC à 95%: 49-99) contre les gastro-entérites graves.

Le RotaTeq™ est fourni dans un tube en matière plastique doseur, permettant l'administration directe du vaccin dans la bouche du nourrisson par simple pression. Chaque dose vaccinale (2 ml) contient un titre minimal d'environ  $1,2 \times 10^{12}$  unités infectieuses par dose. Les 5 souches réassorties sont mises en suspension dans une solution de tampon et d'agent stabilisant, qui est stockée et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C sur une durée allant jusqu'à 24 mois. Le vaccin ne contient ni agent conservateur, ni thimérosal. Une fois retiré du réfrigérateur, le vaccin doit être utilisé rapidement.

Le schéma d'administration recommandé aux Etats-Unis et dans plusieurs autres pays est de 3 doses orales à 2, 4 et 6 mois. La première dose doit être administrée entre 6 et 12 semaines et les doses ultérieures à intervalles de 4 à 10 semaines. La vaccination antirotavirus doit être débutée avant que les nourrissons n'aient atteint 12 semaines et la totalité des 3 doses doit être administrée d'ici l'âge de 32 semaines. Les données concernant l'efficacité d'une vaccination en moins de 3 doses sont limitées, bien que des estimations établies aux Etats-Unis laissent supposer une réduction des hospitalisations et des consultations dans les services d'urgence de 83% et de 81% pendant les 2 premières années suivant respectivement l'administration d'1 et 2 doses, valeurs à comparer avec la réduction de 95% obtenue avec une cure complète de 3 doses.

#### **Rotarix™ et RotaTeq™: innocuité, contre-indications et interférences immunologiques**

En 2005, le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale a conclu que les données relatives à l'innocuité des vaccins antirotavirus actuels au stade de la préhomologation étaient rassurantes. En juin 2007, le Comité a déclaré que, jusqu'ici, la pharmacovigilance n'avait révélé ni risque accru d'invagination intestinale, ni autres événements indésirables graves associés à l'utilisation de ces vaccins. Dans de rares cas, des symptômes bénins et transitoires touchant l'appareil gastro-intestinal ou les voies respiratoires peuvent être associés à la vaccination antirotavirus.

Tant qu'on ne disposera pas d'informations plus abondantes sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins lorsqu'ils sont administrés à des nourrissons potentiellement immunodéprimés, notamment infectés par le VIH, ainsi qu'à des nourrissons présentant des affections gastro-intestinales chroniques préexistantes, le médecin devra évaluer les risques et les avantages potentiels de la vaccination antirotavirus au cas par cas.

Les contre-indications de ces vaccins sont l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants et des antécédents d'invagination



or intestinal malformations possibly predisposing for intussusception. Vaccination should be postponed in case of ongoing acute gastroenteritis or serious febrile illness.

The first dose of both Rotarix™ and RotaTeq™ should be administered to infants aged 6–12 weeks, as the safety of initiating rotavirus vaccination after 12 weeks of age has not been established. With regard to the age at which the vaccination series should be completed, the current text follows the recommendations of the regulatory agency in Europe or the USA, depending on where the respective vaccine is manufactured.

Simultaneous administration of rotavirus vaccines and other vaccines of the infant immunization programme, including oral poliovirus vaccine, has not shown to interfere significantly with the protective immune responses following complete courses of the respective vaccines. Also, breastfeeding and prematurity (<37 weeks' gestation) do not significantly impair the immune response to the rotavirus vaccines.

Although the duration of protection following rotavirus vaccination is not yet known, both vaccines have demonstrated protective efficacy against severe rotavirus infection into the second year of follow-up. Booster doses are not recommended following the respective primary series.

The safety and efficacy of alternate dosing with the 2 current rotavirus vaccines have not been studied, and hence, the interchangeability of these vaccines is unknown.

### General WHO position on vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should meet the current WHO quality requirements;<sup>4</sup> be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes; not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

### WHO position on rotavirus vaccines

The main goal of rotavirus vaccination programmes is to prevent death and severe disease caused by rotaviruses. The 2 rotavirus vaccines that are currently commercially available have proven to be safe and efficacious in large clinical trials. In industrialized countries, routine immunization of infants against rotavirus disease has the potential to reduce significantly the large number of emergency consultations and hospitalizations and save considerable direct and indirect costs associated with acute rotavirus disease in the youngest age groups.

intestinale ou de malformations intestinales pouvant prédisposer à une invagination. La vaccination doit être différée en cas de gastro-entérite aiguë ou d'affection fébrile grave.

La première dose de Rotarix™ ou de RotaTeq™ doit être administrée aux nourrissons âgés de 6 à 12 semaines, car l'innocuité d'une vaccination commençant après 12 semaines n'a pas été établie. En ce qui concerne l'âge au moment de l'administration de la dernière dose, le texte actuel suit les recommandations de l'organe de réglementation européen ou des Etats-Unis selon le lieu de fabrication du vaccin concerné.

Aucunes interférences significatives n'ont été mises en évidence entre l'administration simultanée de vaccins antirotavirus et d'autres vaccins du programme de vaccination du nourrisson, notamment le vaccin antipoliomyélique oral, avec les réponses immunitaires protectrices, une fois achevés les différents calendriers de vaccination. L'allaitement maternel et la prématurité (<37 semaines de gestation) n'influent pas non plus notablement sur la réponse immunitaire aux vaccins antirotavirus.

Si la durée de protection conférée par la vaccination antirotavirus n'est pas encore connue, il est avéré que ces vaccins confèrent une protection contre les rotaviruses graves jusqu'à la deuxième année suivant la vaccination. Des rappels ne sont pas recommandés suite à la première série de vaccins.

L'innocuité et l'efficacité de l'administration en alternance des 2 vaccins antirotavirus actuels n'ont pas été étudiées et on ignore par conséquent si ces vaccins sont interchangeables.

### Position générale de l'OMS concernant les vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent: satisfaire aux normes actuelles de qualité de l'OMS;<sup>4</sup> être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles; s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables au calendrier et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination de l'enfant; ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément; être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et la capacité de stockage; être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

### Position de l'OMS sur les vaccins antirotavirus

Les programmes de vaccination antirotavirus ont principalement pour but d'éviter les décès et les affections graves provoqués par les rotavirus. Des essais cliniques à grande échelle ont démontré que les 2 vaccins antirotavirus actuellement sur le marché sont sûrs et efficaces. Dans les pays industrialisés, la vaccination systématique des nourrissons pourrait réduire sensiblement le nombre élevé de consultations et d'hospitalisations d'urgence et contribuer à des économies sur les coûts directs et indirects considérables associés aux rotaviruses aiguës chez les tout-petits. Dans les pays en développement, l'introduction de ces vaccins

<sup>4</sup> *GPV policy statement on vaccine quality*. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1; available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

<sup>4</sup> *GPV policy statement on vaccine quality*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1; disponible sur <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

In developing countries, introduction of these vaccines could, in addition, reduce the heavy burden of severe rotavirus diarrhoea and prevent a large proportion of the estimated 527 000 annual deaths caused by such disease in young children, and thereby contribute to reducing the global under-5 mortality (Goal 4 of the Millennium Development Goals).

WHO strongly recommends the inclusion of rotavirus vaccination into the national immunization programmes of regions and countries where vaccine efficacy data suggest a significant public health impact and where appropriate infrastructure and financing mechanisms are available to sustain vaccine utilization.

To date, the clinical efficacy of rotavirus vaccines has been demonstrated mainly in the USA, Europe and Latin America. Experience with several other oral vaccines has demonstrated that in terms of vaccine safety and efficacy, considerable regional differences may exist. Until the full potential of the current rotavirus vaccines has been confirmed in all regions of the world, WHO is not prepared to recommend global inclusion of rotavirus vaccines into national immunization programmes. Clinical trials are currently ongoing in Africa and Asia, where rotavirus disease burden is very high and where the need for more data on vaccine efficacy is particularly urgent.

Whereas these vaccines provide almost complete protection against severe rotavirus disease, they do not protect against diarrhoeal disease by other agents. Therefore, to prevent misconceptions regarding the efficacy of rotavirus vaccines to support prevention of all childhood diarrhoea, WHO recommends that in countries where rotavirus vaccines are introduced, clear communication strategies be implemented.

Regardless of the implementation plan for rotavirus vaccination, a coordinated strategy for the prevention and treatment of childhood diarrhoeal diseases will require improvements in hygiene and sanitation levels, as well as awareness of and access to oral rehydration therapy, zinc supplementation and other effective treatments as recommended by WHO.

Rotavirus disease surveillance is essential to assess both the disease burden and the need for vaccination. WHO recommends that before full-scale vaccine introduction is implemented, sufficient sentinel surveillance sites are organized at national or regional levels, as appropriate, in order to provide representative data on the incidence of severe rotavirus disease. Such surveillance programmes are currently operating in >40 low-income countries in various parts of the world.

Given the background rate of natural intussusception and the large number of children involved in national immunization programmes, intussusception cases by chance alone are expected to occur following rotavirus vaccination. However, as natural intussusception usually spares infants aged <12 weeks, the first dose of the current rotavirus vaccines is recommended to be

pourrait aussi 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 – 527 000 selon les estimations – en contribuant à réduire la mortalité des moins de 5 ans dans le monde (objectif 4 des objectifs du Millénaire pour le développement).

L'OMS recommande vivement l'introduction de la vaccination antirotavirus aux programmes nationaux de vaccination des régions et pays où les données sur l'efficacité des vaccins font penser qu'elle pourrait avoir un impact notable sur la santé publique et où l'on dispose d'une infrastructure appropriée et de mécanismes de financement permettant d'utiliser durablement les vaccins.

Jusqu'ici, l'efficacité clinique des vaccins antirotavirus a été démontrée principalement aux Etats-Unis, en Europe et en Amérique latine. L'expérience recueillie avec plusieurs autres vaccins oraux a montré que, du point de vue de l'innocuité et de l'efficacité, des différences considérables peuvent exister d'une région à l'autre. Tant que le véritable potentiel des vaccins antirotavirus actuels n'a pas été confirmé dans toutes les régions de la planète, l'OMS n'est pas disposée à recommander l'introduction des vaccins antirotavirus aux programmes de vaccination nationaux au niveau mondial. Des essais cliniques se déroulent actuellement en Afrique et en Asie, toutes deux confrontées à une forte morbidité due aux rotaviroses, où il est particulièrement urgent de disposer de davantage de données sur l'efficacité des vaccins.

Alors qu'ils apportent une protection presque complète contre les rotaviroses graves, ces vaccins ne protègent pas contre les maladies diarrhéiques provoquées par d'autres agents pathogènes. Par conséquent, pour éviter les idées fausses concernant l'efficacité des vaccins antirotavirus dans la prévention des diarrhées de l'enfant en général, l'OMS recommande que, dans les pays où les vaccins antirotavirus sont introduits, des stratégies de communication bien claires soient mises en place.

Quel que soit le plan d'application de la vaccination antirotavirus, une stratégie coordonnée de prévention et de traitement des maladies diarrhéiques de l'enfant supposera une amélioration des conditions d'hygiène et d'assainissement, ainsi qu'une sensibilisation et un meilleur accès aux traitements par réhydratation orale, à la supplémentation en zinc et autres traitements efficaces recommandés par l'OMS.

La surveillance des rotaviroses est indispensable pour évaluer aussi bien la charge de morbidité que l'utilité de la vaccination. L'OMS recommande qu'avant l'introduction de la vaccination à grande échelle, suffisamment de sites de surveillance sentinelles soient mis sur pied au niveau national ou régional, selon les besoins, afin de dégager des données représentatives sur l'incidence des rotaviroses graves. Ces programmes de surveillance sont actuellement opérationnels dans plus de 40 pays à faible revenu dans différentes parties du monde.

Compte tenu de la fréquence spontanée de l'invagination intestinale et du nombre important d'enfants concernés par les programmes de vaccination nationaux, des cas d'invagination intestinale peuvent se présenter fortuitement après une vaccination antirotavirus. Toutefois, comme l'invagination intestinale naturelle épargne généralement les nourrissons de <12 semaines, on recommande d'administrer avant cet âge

administered before that age. The apparent absence of an increased risk of intussusception associated with the current rotavirus vaccines might reflect the age at which they are administered.<sup>5</sup> The current rotavirus vaccines should not be used in catch-up vaccination campaigns, where the exact age of the vaccinees may be difficult to ascertain and there is the danger that a first dose may mistakenly be given to children >12 weeks of age.

WHO recommends that rotavirus vaccines should be introduced in association with careful post-marketing national surveillance. Well-planned post-marketing safety studies of the new rotavirus vaccines in carefully selected sites will be essential to evaluate any potential association between rotavirus vaccines and intussusception in the concerned age group. Furthermore, post-marketing surveillance should be conducted to measure the impact of rotavirus vaccination in these countries. Strain surveillance to monitor circulating rotavirus strain diversity and possible strain replacements following the introduction of routine rotavirus vaccination should be organized at regional reference laboratories.

Recent experience from the United States suggests that in industrialized countries the introduction of rotavirus vaccine into routine national immunization programmes is currently unlikely to be cost-saving, but may nonetheless be considered a cost-effective intervention. In low-income developing countries, rotavirus vaccines can also be a cost-effective intervention. However, decision-making about the introduction of rotavirus vaccines in developing countries should consider, beyond cost-effectiveness, issues of affordability of the vaccine, considerations about its financial and operational impact on the immunization delivery system, and careful examination of current immunization practices, particularly with regard to age at vaccination.

Rotavirus vaccines present the characteristic of not being indicated beyond 12 weeks of age for the first dose and beyond 24 (Rotarix™) or 32 (RotaTeq™) weeks of age for completing the series. It is important that immunization programme managers be aware of this constraint and that those who administer such vaccines are trained to observe the upper age limits placed on the first and last doses of the vaccination series. Children who did not complete the 2-dose schedule due to age should have this recorded on their immunization cards.

In April 2007, SAGE reviewed the timing of vaccination in the developing world and found that in many countries a substantial proportion of infants receive their first dose of vaccine after 12 weeks of age. Rotavirus vaccination, if scheduled to be given at the same time as DTP/OPV vaccination, will reach a higher coverage in countries that immunize a large proportion of their infants before 12 weeks of age. The current rotavirus immunization schedule represents an opportunity to improve the timeliness of routine vaccination. ■

la première dose des vaccins antirotavirus actuels. L'absence apparente d'augmentation du risque d'invagination intestinale associée aux vaccins antirotavirus actuels pourrait être liée à l'âge auquel ils sont administrés.<sup>5</sup> Les vaccins antirotavirus actuels ne doivent pas être utilisés dans le cadre de campagnes de rattrapage lorsque l'âge exact des sujets à vacciner peut être difficile à déterminer et que l'on risque d'administrer par erreur la première dose à des enfants âgés de >12 semaines.

L'OMS recommande que les vaccins antirotavirus soient introduits en association avec une pharmacovigilance rigoureuse. Des études de pharmacovigilance bien préparées sur les nouveaux vaccins antirotavirus dans des sites soigneusement choisis seront indispensables pour évaluer le lien éventuel entre ces vaccins et l'invagination intestinale dans la classe d'âge visée. En outre, la pharmacovigilance s'impose pour mesurer l'effet de la vaccination antirotavirus dans ces pays. Une surveillance des souches destinée à suivre la diversité des souches circulantes et leur remplacement éventuel suite à l'introduction d'une vaccination antirotavirus systématique doit être organisée dans des laboratoires de référence régionaux.

L'expérience récemment acquise aux États-Unis laisse à penser que, dans les pays industrialisés, l'adjonction des vaccins antirotavirus aux programmes de vaccination nationaux systématiques ne devrait guère permettre de réaliser des économies au stade actuel, mais pourrait néanmoins être considérée comme une intervention rentable. Dans les pays en développement à faible revenu, les vaccins antirotavirus peuvent également se révéler rentables. Toutefois, la décision concernant l'introduction de la vaccination antirotavirus dans les pays en développement doit prendre en compte non seulement le rapport coût/efficacité, mais aussi l'accessibilité économique du vaccin, l'impact financier et opérationnel sur le système de délivrance des vaccins ainsi que les pratiques vaccinales actuelles, notamment en ce qui concerne l'âge au moment de la vaccination.

Les vaccins antirotavirus se caractérisent par une contre-indication au-delà de 12 semaines pour la première dose et au-delà de 24 semaines (Rotarix™) ou de 32 semaines (RotaTeq™) pour la dernière dose. Il est important que les responsables des programmes de vaccination soient conscients de cette contrainte et que ceux qui administrent les vaccins soient formés pour respecter les limites d'âge fixées pour la première et la dernière dose du vaccin. Il faudra, le cas échéant, indiquer sur la fiche de vaccination que l'enfant n'a pas reçu les 2 doses prévues en raison de son âge.

En avril 2007, le Comité SAGE a examiné la question du calendrier de vaccination dans les pays en développement et constaté que, dans de nombreux pays, une proportion sensible des nourrissons reçoit le premier vaccin après l'âge de 12 semaines. S'il est prévu d'administrer un vaccin antirotavirus en même temps que le DTC et le VPO, la couverture sera plus élevée dans les pays qui vaccinent une proportion importante des nourrissons avant l'âge de 12 semaines. Le calendrier de vaccination antirotavirus actuel offre une occasion d'augmenter la proportion de nourrissons ayant reçu la vaccination systématique dans les délais prévus. ■

<sup>5</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety Report. WER 2006, January 13 (No.2, 2006, pp. 15-19.)

<sup>5</sup> Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport. REH 2006, 13 janvier (N° 2, 2006, pp. 15-19).

**WHO web sites on infectious diseases**  
**Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses**

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli">http://www.who.int/buruli</a>	Ulcère de Buruli
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/">http://www.who.int/cholera/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://who.int/denguenet">http://who.int/denguenet</a>	Dengue (DengueNet)
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://www.who.int/csr/mapping/">http://www.who.int/csr/mapping/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://globalatlas.who.int">http://globalatlas.who.int</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
WHO Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial OMS d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics">http://www.who.int/topics</a>	La santé de A à Z
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
Integrated management of childhood illness	<a href="http://www.who.int/chd/">http://www.who.int/chd/</a>	Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/csr/ihr/en/">http://www.who.int/csr/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/">http://www.who.int/ith/</a>	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	<a href="http://www.who.int/wormcontrol/">http://www.who.int/wormcontrol/</a>	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis">http://www.who.int/leishmaniasis</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/">http://www.who.int/lep/</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filaria.org/en/">http://www.who.int/lymphatic_filaria.org/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria">http://www.who.int/malaria</a>	Paludisme
Neglected diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies négligées
Outbreaks	<a href="http://www.who.int/csr/don">http://www.who.int/csr/don</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	<a href="http://www.who.int/rabies">http://www.who.int/rabies</a>	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>	Rapport sur les maladies infectieuses
Salmonella surveillance network	<a href="http://www.who.int/salmsurv">http://www.who.int/salmsurv</a>	Réseau de surveillance de la salmonellose
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.schisto.org">http://www.schisto.org</a>	Schistosomiase
Surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/">http://www.who.int/csr/</a>	Surveillance et action
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/">http://www.who.int/tb/</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Vaccines	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccins
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Office in Lyon	<a href="http://www.who.int/csr/labepidemiology">http://www.who.int/csr/labepidemiology</a>	Bureau de l'OMS à Lyon
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes">http://www.who.int/whopes</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre, Tunis	<a href="http://wmc.who.int">http://wmc.who.int</a>	Centre méditerranéen de l'OMS, Tunis
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html</a>	Fièvre jaune