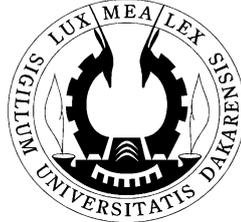


DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL DE VACCINOLOGIE



ANNEE 2014



N° 177

INFECTION à ROTAVIRUS AU SENEGAL : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES VACCINALES

MEMOIRE SOUTENU ET PRESENTE PAR

Le 07 février 2014

Par

DR JEAN BAPTISTE NIOKHOR DIOUF

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT : Pr Cheikh Saad Bouh Boye

MEMBRES : *Pr Alioune Dieye*

Pr Ousmane Ndiaye

Pr Bernard Marcel Diop

Pr Ndèye Coumba Touré Kane

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Pr Ousmane Ndiaye

SOMMAIRE

Ière PARTIE : Revue de la littérature

I- INTRODUCTION

II- Epidémiologie

1. EPIDEMIOLOGIE DES DIARRHEES A ROTAVIRUS DANS LES PAYS INDUSTRIALISES

11. Prévalence

12. Age

13. Saison

14. Sérotype

2. Epidémiologie des diarrhées à rotavirus en Afrique en dehors du Sénégal

21. Prévalence

22 .Age

23. Saison

24. Sérotype

3. Epidémiologie des diarrhées à rotavirus au Sénégal

31 .Prévalence

32 .Age

33. Saison

34. Sérotype

III- Rappels Virologiques

1. Caractères du virus

11. Famille

12. Genre

13. Groupe

14. Sous groupe

15. Sérotypes

2. Structures

3. Hôtes- Habitat

4. Transmission

5. Immunité

IV- Signes

1. type de description

2. Formes cliniques

V- Diagnostic

1. diagnostic positif

2. diagnostic différentiel

3. diagnostic étiologique

4. diagnostic de retentissement

VI- Traitement

1. Curatif

11. buts

12. Moyens

121. Réhydratation par voie orale

122. Réhydratation intraveineuse

123. Réalimentation de la diarrhée aiguë

124. Traitement médicamenteux

13 Indications

131. Déshydratation légère

132. Déshydratation modérée

133. Déshydratation sévère

2. Préventif

21. Règles d'hygiène

22. Vaccination

221. Caractéristiques

2211. Gsk Rotarix

2212. Merk Rotateq

222. Associations vaccinales

223. Effets indésirables

224 . Contre indications

IIème Partie : Notre étude

I- Matériels et méthodes

II- Résultats

1. vis à vis des GEA sévères

2. Vis à vis des hospitalisations

3 .Essais cliniques

4 .Au Sénégal

III- Commentaires

IV -Conclusion

V -bibliographie

LISTE DES ABREVIATIONS

ARN : Acide ribonucléique

CDC: center for disease control and prevention

CHNEAR: centre hospitalier National d'enfants Albert Royer

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EPS: Etablissement Public de Santé

EPSA: Eau Peptonée Salée Alcaline

ESPGHAN: European society of Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition

IgA: Immunoglobuline A

LCR: Liquide céphalo rachidien

NaCl : chlorure de sodium

NSP : protéine non structurale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto Rhino Laryngologie

PAGE : Polyacrylamid gel electrophoresis

RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

SGTL1 : Sodium Glucose coTransporteur1

SNE : Système Nerveux Entérique

SRO : soluté de réhydratation orale

TCBS : Thiosulfate citrate bile saccharose

UNICEF: United Nations Children's Fund

VP: proteine structurale

WGO: World Gastroenterology Organization

WHO: world Health Organization

I INTRODUCTION

Plus de 1,5 million d'enfants de moins de cinq ans continuent de mourir chaque année de diarrhée aiguë [13, 24, 25]. L'étiologie la plus fréquente est l'infection à rotavirus [14, 18].

Selon l'OMS [42] la diarrhée aiguë ou gastro-entérite aiguë se définit comme l'émission d'au moins trois selles liquides ou molles par jour évoluant depuis moins de 14 jours.

La diarrhée s'accompagne souvent de vomissements et de poussées de fièvre mais les symptômes varient en fonction des individus. Si la diarrhée est trop importante, elle peut mener à une déshydratation de l'organisme.

II- EPIDEMIOLOGIE

1. EPIDEMIOLOGIE DES DIARRHEES A ROTAVIRUS DANS LES PAYS INDUSTRIALISES

2.1. Prévalence

Chez les enfants Européens de 0 à 5 ans la prévalence des diarrhées à rotavirus est de 10 à 35% [5,6].

Les diarrhées à rotavirus sont responsables de 3 millions de cas aux Etats Unis chaque année [12].

En France près de 300000 épisodes annuels de diarrhées à rotavirus seraient décomptés chez les enfants de moins de cinq ans [8].

1.2. Age

Les enfants de moins de 24 mois sont les plus touchés par la diarrhée à rotavirus dans les pays développés [12,16].

Aux Etats Unis plus de 100.000 enfants sont hospitalisés annuellement pour diarrhée à rotavirus [16], et on estime qu'elle touche 80% des enfants de moins d'un an.

En Europe, le rotavirus atteint surtout les enfants de moins d'un an, ensuite la tranche d'âge de 1 à 4 ans [4,5].

1.3. Saison

Chaque année, l'épidémie de gastroentérite à rotavirus coïncide souvent avec les épidémies de bronchiolite et de grippe, pouvant mettre en difficulté les systèmes de soins pédiatriques dans les pays tempérés [21].

Dans ces pays développés, on rencontre les gastroentérites à rotavirus lors d'épidémie hivernale (pic en décembre et janvier), mais il existe des cas sporadiques tout au long de l'année.

1.4. Sérotypes

Une estimation récente montre que les sérotypes G1, G3, G4 et G9 sont retrouvés dans près de 90% des infections à rotavirus en Amérique du Nord et en Europe [18].

P [4] et P [8] représentent 90% des sérotypes P circulant à travers le monde [18].

En Europe, en Amérique du Nord et en Australie, les combinaisons les plus fréquentes sont : G1P [8], G3P [8], G4P [8] et G2P [4]. [51]

Ces souches sont ubiquitaires : G1P [8] étant la plus isolée lors d'épidémies.

Leur fréquence et leur prédominance varient selon l'année et selon la zone géographique [6].

2- EPIDEMIOLOGIE DES DIARRHEES A ROTAVIRUS EN AFRIQUE EN DEHORS DU SENEGAL

2.1. Prévalence

Une étude sur l'épidémiologie des diarrhées à rotavirus en Afrique montre qu'en Afrique Sub-saharienne en dehors du Sénégal la prévalence du rotavirus serait de 30% [19].

En Afrique du nord, la prévalence serait de 34% en Egypte contre 20% au Maroc [14]. En Afrique du Sud, cette prévalence serait de 25,4% [19].

Dans une autre étude, la prévalence serait de 28,4% en Côte d'Ivoire ; 30% au Kenya ; 38% au Nigéria ; 29,1% au Bénin ; 55,3% en Afrique du Sud [19].

Il s'agit d'un important problème de santé publique. Des sites sentinelles de surveillance du rotavirus ont été mis en place dans certains pays Africains par l'OMS [14].

2.2. Age [14, 15,18].

Selon les résultats d'une étude réalisée en Afrique, les infections à rotavirus étaient très fréquentes chez les enfants de moins de 2 ans Parmi les patients hospitalisés pour gastroentérite à rotavirus, 38% avaient moins de 6 mois et 81% moins d'un an.

Dans une autre étude, en Afrique Sub-saharienne, les enfants de moins d'un an hospitalisés pour diarrhée à rotavirus étaient les plus touchés avec 39,4% des cas.

Au Maroc, l'infection à rotavirus était très fréquente chez les enfants de moins de 24 mois (95% des hospitalisations pour diarrhée à rotavirus) .

La prédominance des enfants de moins de 24 mois est largement partagée quelque soit la zone géographique considérée ; toutefois il est noté une fréquence plus marquée avant 12 mois.

2.3. Saison

La présence des rotavirus est notée tout au long de l'année dans presque tous les pays, avec des pics en saison sèche [14]. En Afrique du Nord, dans une étude Marocaine des pics sont décrits aux mois de juin, octobre, février.

2.4. Sérotypes

Les études menées en Afrique montrent que les sérotypes G1, G3, G4 et G9 sont responsables de 70% des infections à rotavirus [19]. La fréquence des sérotypes P[4] et P[8] est faible en Afrique où P[6] représente plus du tiers des sérotypes P détectés [19].

Selon la même étude en Afrique sub-saharienne, les sérotypes G détectés étaient : G1(34,9%), G2(9,1%), G3(8,6%), G8(3,3%), G9(2,6%), G4(1,9%), G mixte 8%, G non déterminé 15,4% [19]. Les sérotypes P détectés étaient P[8] (35,5%), P[6] (27,5%), P[4] (7,3%), P[9]0,4%, P[10]0,4%, P mixte (5,6%), P non typé (15,5%) [19].

En Afrique de l'Est, certains résultats de travaux rapportent des sérotypes G9 avec une proportion plus élevée de la combinaison G9P [8] [19].

3- EPIDEMIOLOGIE DES DIARRHEES A ROTAVIRUS AU SENEGAL

3.1. Prévalence

Dans une étude récente Diop et al. [3] rapportent une prévalence de 28,45%.

Le site sentinelle de surveillance du rotavirus au CHNEAR de Dakar rapporte entre juillet 2007 et janvier 2008 une prévalence de 21% [11].

Selon le CDC, 1806 enfants décèdent de diarrhée à rotavirus au Sénégal sur les 9030 décès attribuables à la diarrhée [15] ; ce qui correspond à 20% des décès par diarrhée dus au rotavirus.

3.2. Age

Les enfants de moins de 24 mois sont préférentiellement touchés par les infections à Rotavirus, avec une fréquence plus marquée avant l'âge de 12 mois [1, 3, 10].

3.3. Saison

Les Rotavirus sont observés entre le mois de novembre à mai (saison sèche), mais également pendant la saison humide ou saison des pluies (juin à octobre) [1, 3 10].

Les taux de détection sont élevés entre décembre et février, puis juillet et Septembre [33].

3.4. Sérotypes

Une étude préliminaire portant sur les génotypes de rotavirus au Sénégal [3], montre une diversité des souches circulant au Sénégal : G8P [6], P[6], G8, G1-G8-P [6], G2P [6], G2, G8-G9-G3, G8-G2-G9-P [6].

Dans cette étude, le génotype portant à la fois les spécificités G8 et P [6] à prédominé dans le seul district de Dakar centre et ce, durant le mois de février [3].

III- RAPPEL VIROLOGIQUE SUR LES ROTAVIRUS

Les rotavirus sont des virus nus, dont le génome est constitué d'un ARN bicaténaire segmenté (11 segments). Ils représentent la principale cause des gastroentérites infantiles [19]. C'est le seul virus qui secrète de la toxine.

1- CARACTERES DU VIRUS [22]

1.1- Famille

Les rotavirus appartiennent à la famille **Reoviridae**. C'est une vaste famille de virus à ARN double brin segmenté, comportant plusieurs centaines de virus de plantes, d'insectes et de vertébrés. Parmi eux, les Orthoreovirus de mammifères constituent un bon modèle expérimental pour l'étude de la virulence. La famille des Reoviridae regroupe 8 genres dont les rotavirus sont les seuls qui ont un intérêt médical.

1.2. Genres

Huit genres sont décrits : Rotavirus, Orthoreovirus, Coltivirus, Orbivirus, Aquareovirus, Cypovirus, Fijivirus, Phytoreovirus, Oryzavirus. Seuls les Rotavirus et les Orthoreovirus infectent exclusivement les vertébrés.

1.3. Groupes : A à G

Les rotavirus sont classés en 7 groupes (A, B, C, D, E, F, G). Les souches humaines sont majoritairement du groupe A, plus rarement B et C.

1.4. Sous-groupes

Les souches humaines sont classées en sous-groupes **I et II**

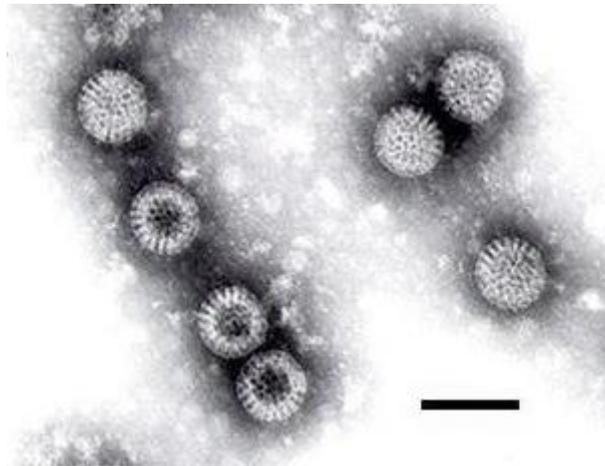
1.5. Sérotypes et génotypes du groupe A

- 14 génotypes P (P [1] à P [14]) dont 10 humains : P4, P6, P8, P9, P11
- 20 génotypes G dont 11 humains : G1 à G6, G8 à G10, et G12

2- STRUCTURE MOLECULAIRE

2.1. Forme

Les rotavirus ne possèdent pas d'enveloppe. En microscopie électronique, le virion a une forme de roue (d'où le nom « Rota ») avec des spicules en surface. Son diamètre apparent est de 75 nm et le diamètre réel (avec les spicules) de 100 nm .



Vue au microscope électronique des rotavirus [22]

3- HOTE – HABITAT

Les rotavirus humains (A, B, C) ont comme réservoir l'enfant âgé de 1 à 5 ans. Il n'existe pas de porteurs sains. Les virus vivent dans le tube digestif.

Éliminés dans les selles pendant 1 à 2 mois, ils survivent 2 à 3 mois dans l'environnement, particulièrement hydrique. Les mammifères (bovins, primates, félins) et les oiseaux possèdent aussi leurs rotavirus.

4- TRANSMISSION

Elle est essentiellement féco-orale, interhumaine. Les virus sont véhiculés par les mains, les objets et surfaces contaminés. Dans les pays en voie de développement, l'eau et les aliments

sont aussi des sources de contamination. La transmission est favorisée par l'abondance de l'élimination virale dans les selles.

Une transmission par voie aérienne serait possible.

5- IMMUNITE ANTI-ROTAVIRUS

L'immunité anti-rotavirus est assurée principalement par les immunoglobulines de type A (Ig A sécrétoires), présentes au niveau de la muqueuse intestinale et dirigées contre les protéines virales VP4 et VP7.

L'allaitement maternel protège les jeunes nourrissons contre l'infection à rotavirus en leur transmettant non seulement des anticorps spécifiques mais aussi des substances inhibitrices de la trypsine [23].

Le lait maternel renferme ces Ig A, d'où son rôle protecteur. Par contre les anticorps sériques anti-rotavirus transmis par le sang maternel ne protègent pas l'enfant. Après une primo-infection, la protection est dirigée essentiellement contre le virus en cause. Le taux de protection est faible et 62% des enfants vont se réinfecter. La protection lors de ces réinfections s'étend à d'autres sérotypes et la symptomatologie s'atténue.

IV- SIGNES

1- TYPE DE DESCRIPTION : LA FORME HABITUELLE

1.1- Signes cliniques

Typiquement, après une incubation de 24-72 heures, la maladie s'installe brutalement. La diarrhée aigue aqueuse d'intensité très variable, modérée à moyenne est associée à des vomissements (parfois au premier plan), à de la fièvre, à des douleurs abdominales et à une anorexie.

1.2- Signes paracliniques

Le diagnostic virologique repose exclusivement sur la détection directe du virus dans les selles ou les échantillons de l'environnement. Le biologiste doit disposer de 5 grammes de selles au moins. Le transport se fait à température ambiante et la conservation à 4°C pendant 72 heures ou à -30°C pour une longue durée. L'échantillon doit être prélevé en phase aiguë de la maladie, moment où les virus sont abondants dans les selles (10^{10} virus / gramme). La microscopie électronique est une technique de référence. Trop lourde et peu sensible, elle n'est pas utilisable en routine. Les techniques usuelles utilisent des anticorps anti protéine VP6 (Elisa test, test immuno enzymatique unitaire, test d'agglutination).

2- FORMES CLINIQUES

Les formes modérées et asymptomatiques sont fréquentes. Elles se voient à tout âge, mais souvent avant 3 mois et après 3 ans d'âge.

Les formes graves ne sont pas rares. Elles nécessitent une hospitalisation. La déshydratation, signe majeur, et les pertes hydro-électrolytiques sont dues à la diarrhée, aux vomissements et à la fièvre. La perte de poids chez l'enfant peut dépasser 10% en quelques heures. Le pronostic vital est mauvais.

Chez l'immunodéprimé, l'infection est grave et peut évoluer de façon chronique avec une élimination virale dans les selles pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Des pneumopathies, des convulsions et des encéphalites ont été rapportées.

V- DIAGNOSTIC

1- DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur les éléments de la clinique, avec une diarrhée aigue aqueuse associée à des vomissements, à de la fièvre et à une anorexie ; mais également sur la détection directe du virus dans les selles.

2- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Les diarrhées bactériennes : salmonelles, escherichia coli, shigelles, vibron cholerae, staphylocoques, campylobacter.
- Les diarrhées parasitaires : amibiase, giardiase, cryptosporidiose, isosporose, shistosoma mansoni, trichomonas intestinalis, anguillulose, ankylostomose.

3- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Terrain : malnutrition, anémie, immunodépression
- Porte d'entrée : la transmission est essentiellement féco-orale, les virus sont véhiculés par les mains, les objets et les surfaces contaminées, l'eau et les aliments sont aussi des sources de contamination.
- Virus : le rotavirus.

4- DIAGNOSTIC DE RETENTISSEMENT

4.1- Déshydratation

4.2- Choc hypovolémique

4.3- Invagination intestinale aigue

La controverse persiste quant au rôle des rotavirus dans la survenue d'invaginations intestinales aigües [46].

VI- TRAITEMENT

1- CURATIF

1.1- Buts

- Prévenir ou traiter la déshydratation
- Traiter la diarrhée

1.2- Moyens

1.2.1. Réhydratation par voie orale

Depuis les années 1970 dans le tiers-monde, les solutés de réhydratation orale (SRO) ont permis de réduire la mortalité des diarrhées aiguës chez l'enfant de plus de 60 % et de supprimer 80 % des perfusions intraveineuses.

Quel que soit l'agent infectieux en cause (virus ou bactérie) et la physiopathologie de la diarrhée, il persiste une capacité d'absorption des électrolytes et donc de l'eau par les entérocytes. Les SRO favorisent cette absorption par la présence concomitante de glucose et de sodium.

L'efficacité des SRO est largement prouvée par de nombreuses études et méta-analyses, avec un taux d'échec faible [24].

La composition des SRO a évolué avec le temps et le lieu d'utilisation. Les solutions à osmolarité réduite sont utilisées actuellement.

1.2.2. La réhydratation intraveineuse

La réhydratation intraveineuse se déroule selon des modalités tenant compte de l'âge, du poids actuel, de la perte de poids et des besoins de base de l'enfant.

1.2.3. La réalimentation de la diarrhée aigüe

La pratique de mettre le patient à jeûn pendant 24 heures est inappropriée.

La prise de nourriture peut commencer 4 heures après le début de la thérapie par réhydratation orale ou celui des perfusions.

1.2.4. Traitement médicamenteux

Les recommandations consistent à fournir aux enfants 20 mg de supplément en zinc par jour pendant 10-14 jours (10 mg par jour pour ceux de moins de 6 mois) [14].

1.3- Indications

En cas de déshydratation légère (diarrhées sans signes de déshydratation), il faut une réhydratation orale, une administration de zinc et expliquer au parent quand revenir

En cas de déshydratation bénigne à modérée il faut Surveillance dans la structure pendant quatre heures, une réhydratation orale et une administration de zinc

Note bene: si le vomissement persiste, le patient ne recevra pas des solutions orales mais plus vraisemblablement des perfusions

En cas de déshydratation sévère, Il faut réhydrater par voie intra veineuse selon le protocole suivant :

	<u>Donner d'abord 30ml/kg en</u>	<u>Donner ensuite 70ml/kg en:</u>
<u>Avant 12 mois</u>	<u>1 heure</u>	<u>5 heures</u>
<u>Après 12 mois</u>	<u>30 minutes</u>	<u>2 heures et demi</u>

2- PREVENTIF

2.1- Règles d'hygiène

La gastro-entérite se transmet en consommant des aliments ou de l'eau contaminée, ainsi que par contact direct avec les malades. En période à risque (hivernale) ou lorsqu'un membre de la famille est malade, les actions suivantes permettent de lutter contre la propagation de la gastro-entérite. Ce sont des gestes simples comme les suivants, qui permettent d'éviter les épidémies :

- lavage systématique des mains (après être allé à la selle, après nettoyage des fesses d'un nourrisson, avant de préparer les aliments, avant de manger) et des surfaces souillées ; utilisation de solutions hydro alcooliques ;
- utilisation d'eau bouillie pour reconstituer le lait en poudre ;
- éviter également de partager les verres d'eau ou les couverts à table ;
- Désinfecter les excréments.

2.2- Vaccins contre le rotavirus

Un premier vaccin a été développé en 1983 mais s'est révélé assez peu efficace en pratique courante dans les pays du tiers monde.

Un second vaccin oral anti-rotavirus, le Rotashield, a été breveté en 1991 et homologué en 1998 et a permis l'administration d'environ 1,5 million de doses avant l'interruption de sa commercialisation suite à une recommandation du CDC à Atlanta. Quelques cas d'occlusions intestinales fatales par invagination intestinale avaient été associés à la vaccination anti-rotavirus. Ce vaccin avait été élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus recombinée par co-infection, avec trois souches de rotavirus humain. Les rotavirus sélectionnés pour l'élaboration du vaccin possédaient dix gènes du rotavirus de singe rhésus et un gène d'une des trois souches de rotavirus humain codant la protéine VP7. Ce vaccin est efficace contre les trois sérotypes de rotavirus humain [24].

Depuis 2004, deux nouveaux vaccins (à virus vivants) qui ne montrent plus de risque d'invagination intestinale aiguë, lorsqu'ils sont utilisés chez le nourrisson, sont commercialisés.

2.2 .1- Caractéristiques du vaccin

GSK Rotarix®

- Vaccin vivant :
 - Monovalent, G1P8 souche humaine
 - Protection croisée pour plusieurs souches
 - Grande efficacité et sûreté
 - Calendrier vaccinal: 2 doses
- Présentation actuelle:
 - Mono-dose, 1 ml/dose
 - Conservation: +2°C à +8°C, ne doit pas être congelé
 - Administration: identique au VPO,
 - Volume de stockage important,
 - Pas de PCV
- Rotarix ®: 2 doses
 - Administré chez les enfants entre 2-4 mois
 - Première dose à partir de la 6ème semaine et pas après la 12ème semaine
 - Seconde dose à partir de la 16ème semaine et pas après la 24ème semaine
 - Intervalle entre les 2 doses : pas plus de 4 semaines

Merck RotaTeq®

- Vaccin vivant (5 souches humaine-bovine):
 - Pentavalent G1, G2, G3, G4 et P1[8]
 - Protection croisée envers plusieurs souches
 - Grande efficacité et sûreté
 - Calendrier vaccinal: 3 doses

- Présentation actuelle:
 - monodose, 2 ml/dose
 - Conservation: +2°C à +8°C, ne doit pas être congelé
 - Administration: identique au VPO,
 - Volume de stockage important,
 - Pas de PCV
- Rotateq ®: 3 doses
 - Administré chez les enfants entre 2-6 mois
 - Première dose entre la 6ème et la 12ème semaine (ne pas commencer la vaccination chez les enfants après la 12ème semaine)
 - Toutes les doses doivent être administrées avant la 32ème semaine

2.2 .2-Associations vaccinales

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

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

2.2.3-Effets indésirables

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

Ces études ne suggèrent pas de risque accru d'invagination intestinale aigüe qui avait été identifié avec RotashieldR [MMWR 1999]. Toutefois, les résultats issus de l'analyse des cas d'invaginations intestinales aiguës, rapportés aux systèmes de pharmacovigilance américain et australien, ne permettent pas d'exclure un risque d'augmentation d'invagination après administration de la première dose. Cependant, ce risque est probablement très faible et doit être comparé aux bénéfices de ces vaccins, en particulier pour le nombre d'invaginations intestinales évitées dans la population vaccinée (Patel *et al.*, 2009, Buttery *et al.*, 2010). Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient

2.2.4-Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à la suite d'une précédente administration de vaccins rotavirus.
- Antécédents d'invagination intestinale.

- Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastrointestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.
- Nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée.

Une infection asymptomatique par le VIH ne devrait pas affecter la tolérance ou l'efficacité de ces vaccins. Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'administration de ces vaccins à des nourrissons ayant une infection asymptomatique par le VIH n'est pas recommandée.

- L'administration de ces vaccins doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

2eme partie

I- MATERIEL ET METHODES

La recherche est effectuée sur internet en janvier 2014, avec les mots clés suivants : *Gastroentérite à rotavirus* , *vaccination contre le rotavirus* sans restriction de langage.

Les données obtenues sont analysées pour retenir des articles détaillés dans la partie bibliographie

Notre méthodologie a consisté à analyser de l'efficacité des vaccins vis-à-vis des hospitalisations et vis-à-vis des cas sévères de gastroentérites.

II- RESULTATS [17, 35]

1. Efficacités de la vaccination vis-à-vis des formes sévères de GEA

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

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

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

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

2. Efficacités de la vaccination vis-à-vis des hospitalisations

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

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

3. Essais cliniques

Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastroentérites dues à des rotavirus de stéréotypes G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8] (RotarixR), et de

sérotypes G1P1 [8], G2P [4], G3P1 [8], G4P1 [8] et G9P1 [8] (RotateqR).

Reduction des hospitalisations et visites aux urgences par sérotype G Etude de Phase III de la tolérance et de l'efficacité

Sérotype	Nombre de cas de gastro-entérite à rotavirus		Taux de réduction
	Groupe vaccin (N = 34 035)	Groupe placebo (N = 34003)	
G1	16	316	94.9 (91.3-97.0)
G2	1	8	87.6 (<0.0-98.5)
G3	1	15	93.4 (49.4-99.1)
G4	2	18	89.1 (52.0-97.5)
G9	0	13	100.0 (67.4-100.0)
G12	0	1	100.0 (<0.0-100.0)
All	20	371	94.5 (91.2-96.6)

27

Clark HJ et al., 2006, PIDJ 25(7):577-5836,

4. Au Sénégal

Des études menées par l'institut pasteur et certaines structures hospitalières portant sur le sérotypage est en cours. Sur les résultats préliminaires ayant fait l'objet des thèses de Thomas F Sarr et Amadou Diop de fortes recommandations sur l'introduction du vaccin dans le PEV sont faites.

Après l'introduction du vaccin contre le pneumocoque en 1013, le vaccin contre le rotavirus devrait être introduit durant 2014.

III - COMMENTAIRES

La position de l'OMS sur l'utilisation des vaccins Rotavirus est claire. Ainsi :

- Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) a recommandé une introduction région/région
- La surveillance post-marketing pour continuer à mesurer l'innocuité des vaccins est fortement recommandée
- Le document donnant la position de l'OMS sur l'utilisation des vaccins rotavirus (WHO Rotavirus Vaccine Position paper), inclut une restriction sur l'âge d'administration des vaccins.

Par ailleurs, il faut une préparation en vue de l'introduction dans les pays en voie de développement. Et pour ce il faut :

- Renforcement des activités de surveillance pour estimer le poids de la maladie (voir tableau diapositive), les souches de rotavirus circulantes et l'épidémiologie de l'infection à rotavirus en cours au niveau global et en Afrique.
- Essais cliniques en cours en Afrique et en Asie mesurent :
 - Innocuité
 - Immunogénicité
 - Efficacité
- Défi : surveillance après la mise sur le marché

En somme :

- Enregistré (AMM) par plusieurs pays depuis 2006;
- Les données additionnelles sur le poids de la maladie par région, données sur l'immunogénicité et l'efficacité en Afrique et en Asie seront également bientôt disponibles;
- Les données devront être prêtes pour être soumises au SAGE en 2009/2010
- Même avec une "efficacité modérée", les vaccins rotavirus ont le potentiel de sauver plusieurs vies dans les pays/régions les moins avancés .

Les vaccins sont largement utilisés dans le privé mais non encore inclus dans le PEV .

L'intérêt d'introduire ce vaccin au vu du poids de cette infection est certain.

Le plaidoyer est porté par les professeurs Ousmane Ndiaye et Armah en 2009 à travers une conférence

IV- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La diarrhée aiguë représente un problème important de santé publique en Afrique et dans le monde. Elle constitue la principale cause de mortalité et de morbidité chez les enfants de moins de cinq ans.

Les infections à rotavirus représentent la principale cause de gastro-entérite chez l'enfant de moins de cinq ans quel que soit la zone géographique considérée.

Les diarrhées aiguës à rotavirus sont responsables d'environ 600 000 décès par an chez les enfants de moins de cinq ans dans le monde. En Afrique Sub-saharienne, les infections à rotavirus sont responsables de 300 000 décès par an. Les stratégies nationales de lutte contre les maladies diarrhéiques telles que la réhydratation par voie orale et l'administration de zinc n'ont eu qu'un effet limité sur l'évolution épidémiologique des gastro-entérites.

L'espoir réside actuellement sur l'introduction et la généralisation de la vaccination à travers le programme élargi de vaccination.

Au terme de notre étude, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

- Rendre disponible et promouvoir la vaccination contre le rotavirus chez les très jeunes nourrissons.
- Renforcer la surveillance épidémiologique des cas au niveau des sites Sentinelles et rendre effectif le partage des résultats sur l'identification des sérotypes circulants
- La promotion de l'allaitement maternel
- Renforcer la promotion de l'éducation sanitaire sur les modalités de propagation des maladies diarrhéiques et leur prévention ;
- Encourager les mères de continuer à consulter sans délai dans les formations sanitaires en cas de diarrhée et leur apprendre l'utilisation de la réhydratation par voie orale en cas de besoin ;
- Continuer à promouvoir la politique de renforcement de capacité des communautés pour la prise en charge des cas de diarrhée à domicile ;
- La promotion de l'assainissement communautaire ;

V- BIBLIOGRAPHIE

1. Aidara AK, Arborio M, Digonte JP, Boye CS, Cissé MF et al. Etude préliminaire de l'incidence des ETEC, EPEC, et EIEC sur les diarrhées aiguës infantiles dans la région de Dakar. *Bull Soc Méd Afr Lang Franc* 1986 ; 31 : 57-8.
2. Chouikha A, Fodha I, Nooman S, Bouzid L, Mastouri M, Peenze I, De Beer M, Dewar J, Geyer A, Sfar J, Gueddiche N, Messaadi F, Trabelsi A, Boujaafar N, Steele AS. Group A rotavirus strains circulating in eastern of Tunisia during a ten year period. *J Med Virol* 2007; 79 (7): 1002-8.
3. Diop A.
Génotype de Rotavirus isolés lors des gastro-entérites chez l'enfant au CHU de Dakar : Etude préliminaire.
Thèse Méd Dakar 2008. N°11
4. Safety and efficacy of a pentavalent humanbovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine.
N Engl J Med 2006 ; 354 (1) : p. 23-33.
– Vesikari T., Giaquinto C., Huppertz H.I.
5. Dupont C. Diarrhées aiguës de l'enfant. EMC ; Elsevier Masson SAS, Paris, Pédiatrie, 4-014-N-10,2009. page1-5.
6. Guarino A, Albano F, Askenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir Ret al.Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46(suppl2):S81-S122
7. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life.
Pediatrics 2007 ; 119 (1) : p. 11-18.
– BATTERY J., DANCHIN M., LEE K., CARLIN J., MCINTYRE P., ELLIOTT E., *et al.*
8. Melliez H, Boelle PY, Baren S, Mouton Y, Yazdanpaned Y. Morbidité et couts des infections à rotavirus en France.
Med et Mal Inf 2005; 35 (10): 492-499.
9. Miren Iturizza-Gomara et al. Diversity within the VP4 Gene of Rotavirus P[8] Strains: Implications for Reverse Transcription-PCR Genotyping.
J Clin Microbiol 2000; 38: 898-901.
10. Miren Iturizza-Gomara et al. Rotavirus Genotyping: keeping up with an evolving population of human rotaviruses.
J Clin Virol 2004; 31: 259-65.

- 11.** Mwenda JM, ed. African Rotavirus surveillance. Brazzaville, Congo: WHO /AFRO; 2008.
- 12.** National Institute of Allergy and Infection Disease. Vaccin contre le rotavirus: Prévention des pathologies graves diarrhéiques chez les nourrissons. USA: NIAID; 2011.
Disponible sur: www.wrongdiagnosis.com
- 13.** Nielsen NM, Eugen-Olsen J, Aaby P, Molbak K, Rodrigues A, Fischer TK. Characterisation of rotavirus strains among hospitalized and non hospitalized children in Guinée Bissau, 2002 a high frequency of mixed infections with serotype G8.
J Clin Virol 2005; 34 (1): 13-21.
- 14.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : La diarrhée Aide mémoire n°330. OMS, Genève, 2009.
Disponible sur : www.who.int/mediacentre/fr/index.html.
- 15.** Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006; 12: 304-306.
- 16.** Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. CDC. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children.
Disponible sur: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID>.
- 17.** Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, Pagone V, Rojas AM, Gonzalez R, Cunto W, Hoshino Y and Kapikian AZ. Efficacy of the rhesus rotavirus based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela.
N Engl J Med 1997; 337 (17): 1181-1187.
- 18.** Ruiz-Palacios GM, Perez Schael I, Velaquez RF. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.
N Engl J Med 2006; 354 (1): 11-22.
- 19.** Sanchez-Padilla E, Grais RF, Guerin PJ, Steele AD, Burry ME, Luquero FJ. Burden of disease and circulating serotype of rotavirus infection in Sub-saharan Africa: systematic review and méta-analysis.
Lancet Infect Dis 2009; 9: 567-76.
- 20.** Santos N, Hoshina Y. Global distribution of serotype/genotype and its implementation for an effective rotavirus vaccine.
Rev Med Virol 2005; 15: 29-56.
- 21.** Second Rotavirus African Advisory Board Meeting Report. Dakar 20 June 2006. Wells Healthcare Communications Ltd 2006.
- 22.** Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe.

Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 (1 Suppl) : S42-47.

– Vesikari T., Karvonen A., Prymula R., Schuster V.,
Tejedor J.C., Thollot F., *et al.*

23. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe.

Vaccine 2010 ; 28 (32) : p. 5272-5279.

24. Guide des vaccins éditions 2012

25. WGO Practice Guidelines Acute diarrhea. Recommandations pratiques de l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie : DIARRHÉE AIGUE. 2008. Disponible sur : www.worldgastroenterology.org/assets//guidelines/acute_diarrhea_fr.pdf.

26. WHO : Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF WHO/FCH/CAH/04.7.

Disponible sur : http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/Acute_Diarrhoea.pdf.

27. Wierzba TF, Abdel-Messih IA, Abu El-Yazeed R, Putman SD, Kamal KA, Rozmajzl R, Ahmed SF, Fatah A, Zabedy K, Shaheen HI, Sanders J, Frenck R. Clinic based surveillance for bacterial and rotavirus associated diarrhea in Egyptian children.

J Trop Med 2006; 74 (1): 148-153.

28. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. Séance du 28 mai 2010.

En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100528_vacnourota6mois.pdf

29. Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance of Rotateq and Rotarix in the national immunization program in Australia.

In : 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2010 May 4-8 ; Nice, France.

– Fourquet F., Desenclos J.-C., Maurage C., Baron S.

30. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008 ; 26 (5) : p. 706-715.

– Moulin F., Marc E., Lorrot M., Coquery S., Sauve-Martin H., Ravilly S., *et al.*

31. Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence.

Expert Rev Vaccines 2009 ; 8 (11) : p. 1555-1564.

– Ruiz-Palacios G.M., Perez-Schael I., Velazquez F.R., Abate H., Breuer T., Clemens S.C., *et al.*

32. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.

N Engl J Med 2006 ; 354 (1) : p. 11-22.

– Soriano-Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T.

33. Burden of rotavirus disease in European Union countries.

Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 (1 Suppl) : S7-S11.

– Staat M.A., Azimi P.H., Berke T., Roberts N., Bernstein D.I., Ward R.L., *et al.*

34. Sarr T F.

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES DIARRHEES A ROTAVIRUS CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS AU SERVICE DE PEDIATRIE DU CENTRE HOSPITALIER ABASS NDAO DE DAKAR

Thèse Méd Dakar 2011. N°96

35. Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V., Rodrigo C., Salman N., Mezner Z., *et al.*

Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospitalacquired rotavirus disease.

Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 (1 Suppl) : S12-21.

