

POTHIER Pierre, AGNELLO Davide*

Les rotavirus et leur prévention

RÉSUMÉ

Les rotavirus sont responsables d'un grand nombre de gastroentérites que les progrès de l'hygiène n'ont pas réussi à réduire. Cependant, dans les pays développés le problème de ces épisodes diarrhéiques est surtout représenté par leur coût financier, alors que dans les pays en voies de développement c'est la mortalité infantile causée par ces infections qui pose un problème de santé publique prioritaire. Une meilleure connaissance des mécanismes de la diarrhée à rotavirus peut déboucher sur l'élaboration d'une thérapeutique symptomatique, mais l'espoir de voir réduire la mortalité infantile repose avant tout sur une vaccination efficace. Deux vaccins parfaitement tolérés seront prochainement disponibles, RotaRix® et RotaTeq®. Les essais cliniques sur une grande échelle ont montré leur efficacité sur les gastroentérites sévères. Cependant, les rotavirus présentent une très grande diversité antigénique et la barrière d'espèce s'est révélée fragile. Le phénomène d'émergence observé dans plusieurs pays développés avec la souche G9 pourrait éventuellement se reproduire avec une souche non contrôlée par la vaccination. Ce risque nécessite une vigilance épidémiologique et virologique durant la vaccination.

MOTS CLÉS

Rotavirus, vaccin, gastroentérites, diarrhée, émergence.

I - Introduction

Les rotavirus sont les principaux agents responsables des gastroentérites. Aujourd'hui ils restent à l'origine d'un nombre important d'épisodes diarrhéiques que les progrès de l'hygiène n'ont pas réussi à maîtriser, y compris dans les pays industrialisés. Cependant, le problème est différent selon qu'il s'agit des pays les plus pauvres ou des pays développés (*figure 1*, voir page suivante). Dans les pays en développement, essentiellement en Afrique et Asie, les diarrhées à rotavirus sont associées à une mortalité infantile importante (1). Dans les pays développés les rotavirus sont responsables des gastroentérites hivernales touchant principalement les enfants de moins de 3 ans. La prise en charge thérapeutique rapide et adaptée ainsi que les meilleures conditions d'hygiène ont considérablement réduit la mortalité (évaluée à 350 décès par an en Europe) mais l'impact économique est important, chiffré à plus d'un milliard de dollars aux USA (coûts direct et indirect) (2).

Concernant la France, des travaux publiés récemment dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (3) ont constitué la première évaluation de la mortalité, la morbidité et des coûts engendrés par l'infection à rotavirus en dans l'Hexagone. Ces travaux se sont appuyés sur l'utilisation d'un modèle de Markov afin de simuler la trajectoire d'une cohorte hypothétique de 740 000 enfants (nombre moyen annuel de naissances en France 1992-2001) de la naissance à l'âge de 5 ans. Leurs résultats indiquent que l'infection à rotavirus serait responsable de 300 000 épisodes de diarrhée aiguë, chez les enfants de moins de 5 ans, qui seraient à l'origine de 138 000 consultations en ville par an. Le nom-

bre annuel d'hospitalisations est estimé à 18 000 et le nombre de décès à 9 par an. Quant à l'impact de l'infection sur le système de santé, celui-ci est estimé à 28 millions d'euros.

II - Caractéristiques du virus

Les rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae*. On distingue 7 groupes (A à G) selon les caractéristiques antigéniques de la protéine VP6, mais l'homme est principalement infecté par le groupe A, les groupes B et C étant plus rarement responsables de gastroentérites humaines. Le génome des rotavirus est constitué de 11 segments d'ARN codant 6 protéines non structurales (NSP) et 6 protéines structurales (VP). Les protéines structurales sont organisées en 3 couches. La couche la plus interne ou « core » est constituée des protéines VP1, VP2 et VP3 qui interviennent dans la transcription et la réplication virale. La protéine VP6 est la protéine majeure du virus (environ 50% de la masse protéique totale) ; c'est aussi le déterminant antigénique de groupe et c'est cette protéine que reconnaissent la plupart des réactifs immunologiques utilisés en diagnostic. Les protéines structurales VP4 (codée par le segment 4) et VP7 (codée par le segment 9) forment la couche externe de la capsid et supportent les caractères antigéniques de type dénommés respectivement sérotypes P et G (*figure 2*, voir page suivante). Aujourd'hui la caractérisation des souches virales est plus facilement faite par l'analyse moléculaire des segments génomiques 4 et 9 et c'est la raison pour laquelle on emploie le plus souvent le terme génotype plutôt que sérotype. On distingue ainsi

Facteur de risque		Nombre de cas	
Monde	USA	USA	Monde
1:285	1:10 ⁵	20-40	6:10 ⁵
1:58	1:80	6:10 ⁴	
1:5	1:7	5:10 ⁵	
1:1	1:0.9	3:10 ⁶	120:10 ⁶

Figure 1
 Incidence des gastroentérites virales et mortalité selon le niveau économique des pays. Le risque d'une infection par rotavirus est presque aussi important aux USA que dans les autres pays, développés ou non. Le risque d'infection mortelle est par contre totalement différent.
 D'après Fischer et al, 2004 (2).

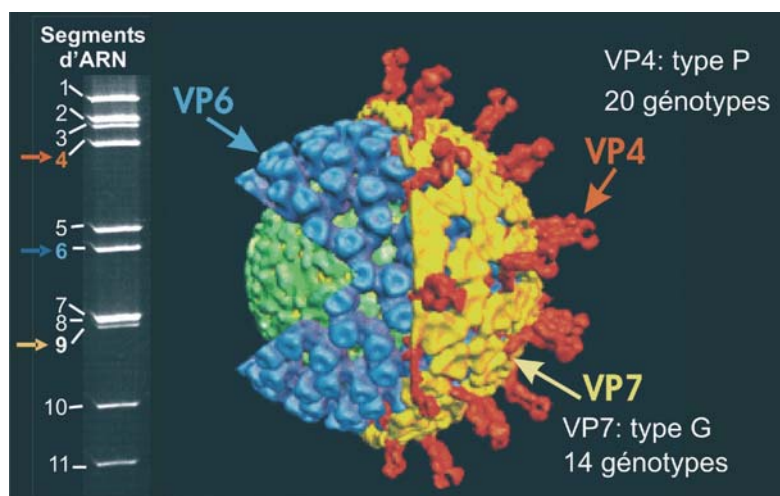


Figure 2
 Les 11 segments génomiques du rotavirus sont séparés selon leur poids moléculaire. Les principales protéines structurales du rotavirus apparaissent sur cette image réalisée en cryomicroscopie électronique.
 Avec l'autorisation du Pr. BV Prasad, Houston, USA.

respectivement environ 20 et 14 génotypes P et G parmi les rotavirus du groupe A.

III - Mécanismes de la diarrhée

Les rotavirus infectent les entérocytes de l'intestin grêle et provoquent une diarrhée selon un mécanisme complexe et probablement multifactoriel (4) associant une malabsorption et une composante sécrétoire (tableau I). L'infection virale, le virus lui-même et sa protéine

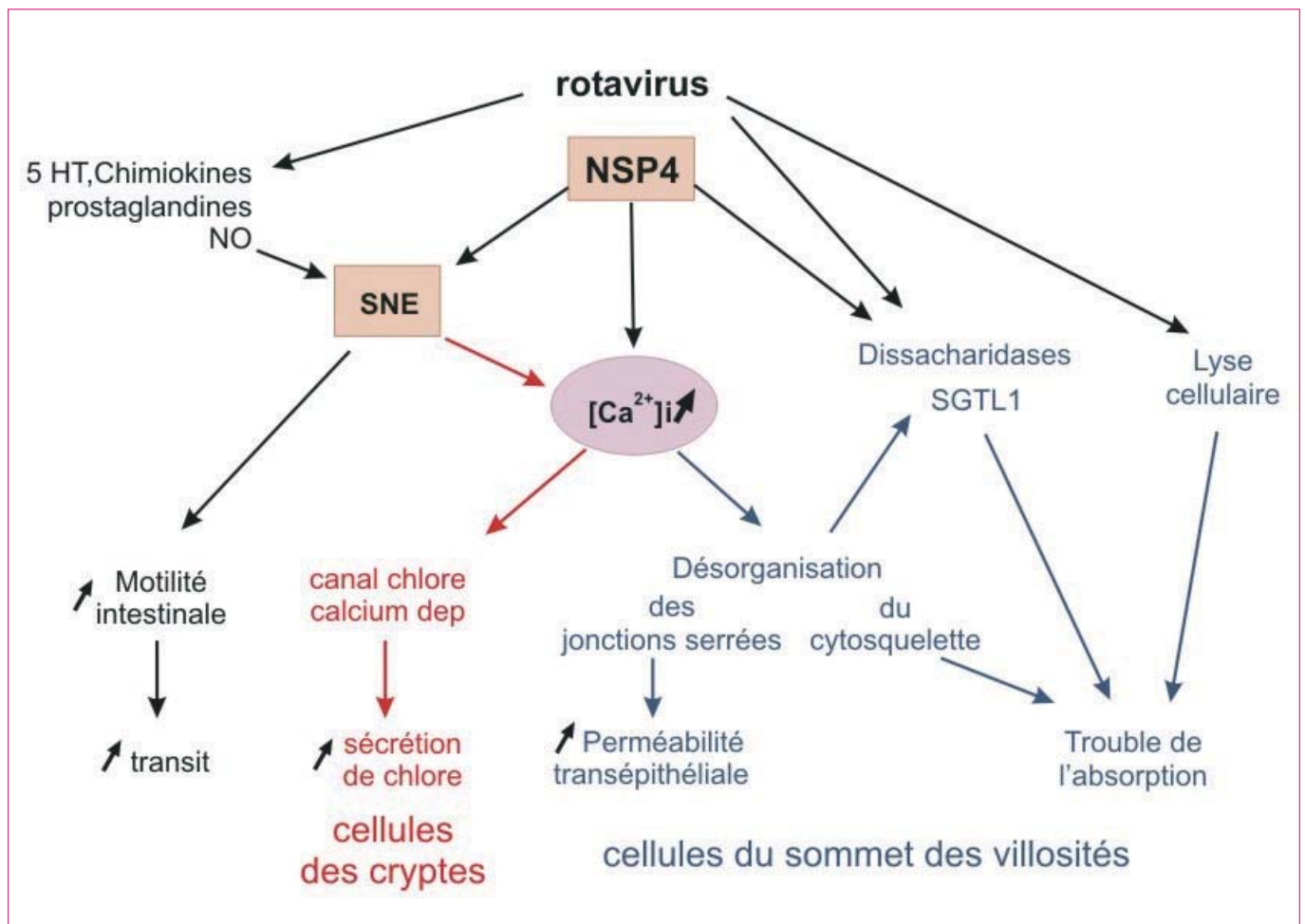
NSP4 sont responsables, directement ou via un messager, d'une activation du système nerveux entérique (SNE) et d'une augmentation du calcium intracellulaire ([Ca²⁺]_i) provoquant une succession d'événements conduisant à une fuite de chlore, une désorganisation de l'architecture de la cellule et à sa lyse.

La malabsorption touche essentiellement les entérocytes du sommet des villosités. Les entérocytes détruits sont remplacés par des cellules cryptiques immatures et les fonctions d'absorption des villosités s'en trouvent altérées. Cependant, il y a une dissociation entre les lésions histologiques et l'apparition de la symptomatologie ce qui suggère que ce phénomène de lyse cellulaire n'est probablement pas l'élément majeur de la diarrhée. Les altérations fonctionnelles de la digestion jouent certainement un rôle plus important. L'infection virale provoque en effet une diminution de l'activité enzymatique des dissacharridases et peptidases de la bordure en brosse de la muqueuse intestinale. Ces altérations s'accompagnent d'une diminution de l'activité des systèmes de transport, notamment des co-transporteurs sodium-glucose (SGLT1) et sodium-leucine, qui pourraient être liées directement au virus et/ou à sa protéine NSP4. Il en résulte une absence de digestion des nutriments et une diminution de leur absorption avec comme conséquence une diarrhée de type osmotique.

Le virus et la protéine NSP4, directement ou via l'augmentation du calcium intracellulaire, désorganisent l'architecture cellulaire en agissant sur les protéines du cytosquelette (F-actine, villine et tubuline) et également altèrent les jonctions serrées. Il en résulte une augmentation de la perméabilité transépithéliale aux macromolécules.

Par ailleurs, la protéine virale non structurale NSP4, véritable entérotoxine virale, participe aux mécanismes sécrétoires de la diarrhée (5). Cette protéine se lie à un récepteur membranaire au niveau des cellules des cryptes qui par une cascade d'activation impliquant la phospholipase C puis l'inositol triphosphate (IP3) induit une augmentation du calcium intracellulaire. Un des résultats est l'ouverture d'un canal chlore calcium dépendant (différent du CFTR) responsable d'une fuite d'ions Cl⁻ et d'eau.

Le système nerveux entérique est connu pour jouer un rôle important dans la diarrhée du choléra. Il est clair aujourd'hui que le SNE joue également un rôle dans la diarrhée à rotavirus (6), ce qui explique comment l'infection de peu d'entérocytes du sommet des villosités peut entraîner une importante sécrétion. L'origine de cette activation pourrait être des médiateurs libérés des myofibroblastes et des cellules inflammatoires lors de l'infection et/ou la sécrétion de peptides et d'amines à partir des cellules paracrines.

**Tableau I**

Schématisation des mécanismes de la diarrhée à rotavirus. L'augmentation du calcium intracellulaire, essentiellement par mobilisation du calcium du réticulum endoplasmique, est l'évènement pivot expliquant les modifications au niveau des entérocytes des villosités et des cellules des cryptes. La protéine NSP4 et le système nerveux entérique sont les principaux inducteurs de la composante sécrétoire de la diarrhée.

IV - Caractéristiques cliniques et épidémiologiques.

Dans les pays tempérés, les gastroentérites à rotavirus ont une nette prédominance hivernale et les épidémies ont une évolution temporelle selon un axe Sud-Ouest/Nord-Est aux USA et Sud/Nord en Europe. Ainsi en Europe, les épidémies hivernales commencent dès décembre en Espagne, puis semblent progresser vers le Nord de l'Europe pour finalement débiter en mars en Finlande. Ces caractéristiques n'ont jusqu'à présent aucune explication. Toutes les formes cliniques peuvent s'observer chez l'enfant et l'importance de la déshydratation peut nécessiter une hospitalisation, voire mettre en jeu le pronostic vital. La tranche d'âge la plus fréquemment touchée est 4 à 36 mois, mais les nouveau-nés et les adultes peuvent également présenter une symptomatologie de gastroentérite (7). Les réinfections sont fréquentes et généralement moins sévères que l'infection initiale. Les rotavirus se transmettent de personne à per-

sonne selon un mode féco-oral et par voie aérienne (vomissements). La transmission est favorisée par l'excrétion élevée du rotavirus dans les selles, sa résistance et la faible dose infectante. Les contaminations des surfaces, blouses, objets ou jouets des enfants sont aussi des relais qui favorisent la dissémination virale en milieu pédiatrique et donc les infections nosocomiales (6, 8). L'importance de ces infections dans les services de pédiatrie nécessite une stratégie de prise en charge incluant une identification biologique des cas et l'application stricte des mesures d'hygiène en période épidémique.

V - Diversité génétique et antigénique des rotavirus

La classification binaire, G et P, des rotavirus donne une possibilité théorique de combinaisons pouvant donner naissance à plus d'une centaine de souches capables d'infecter l'homme. Les caractéristiques du

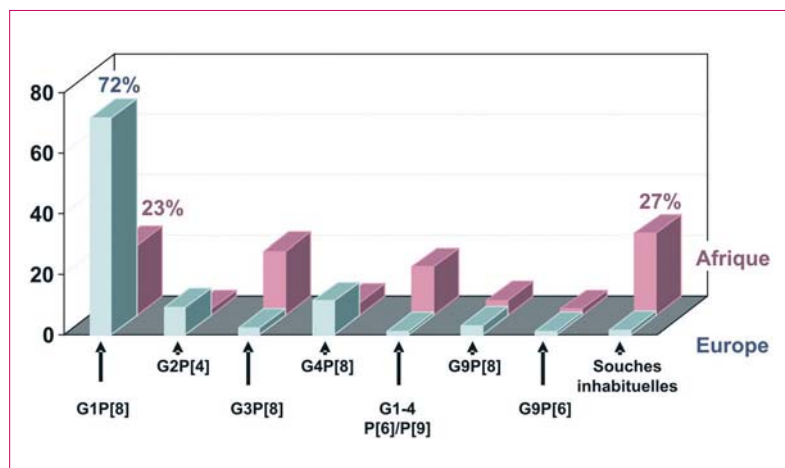


Figure 3
Répartition des différents types de rotavirus en Europe et en Afrique.

génomique des rotavirus, ARN et segmenté, favorise l'évolution du virus par mutation ou par réassortiment génétique et peuvent ainsi favoriser la diversité génétique. En réalité, les associations les plus communément retrouvées en Europe et Amérique du Nord sont G1P[8], G2P[4], G3P[8], et G4P[8] avec une large prédominance de G1P[8] (9, 10). Cependant la caractérisation moléculaire des souches de rotavirus et les récentes études faites ont mis en évidence l'émergence dans les pays industrialisés d'une nouvelle souche, G9P[8]. Avant 1994 cette souche n'était isolée que dans les pays en développement tel que l'Inde. Depuis les années 2000 sa prévalence a augmenté et elle est devenue l'une des plus importantes après la souche G1P[8] aux USA (11, 12) et dans plusieurs pays d'Europe (13, 14, 15).

Les études d'épidémiologie moléculaire faites dans les pays en développement révèlent en fait une très grande diversité des souches virales, avec la circulation de types G/P inhabituels (10). De plus, il existe de nombreuses données démontrant la fragilité de la barrière d'espèce (15, 9). La circulation de souches virales émergentes telles que G5, G6, G8, G9 et G10 ayant des relations génétiques étroites avec des souches animales est un phénomène d'actualité en Afrique (17, 18), en Amérique du Sud notamment au Brésil (19), et en Inde (20, 21). Elles représentent entre 10 et 30% des rotavirus selon les études (10) contre environ 5% en Europe et Amérique du Nord (figure 3). Il n'est pas impossible que le phénomène d'émergence observée avec la souche G9P[8] puisse se renouveler avec une autre souche. Ce risque doit être pris en compte et suivi par une caractérisation moléculaire des souches circulantes durant la vaccination antirotavirus.

VI - Les vaccins antirotavirus

L'argumentaire d'une vaccination antirotavirus repose principalement sur la constatation que l'infection naturelle confère une protection contre les

infections ultérieures sévères (22). Certes, Gorrell et Bishop (23) ont montré que chez l'homme une infection par un rotavirus induisait des anticorps capables de neutraliser plusieurs types de virus (neutralisation hétérotypique), mais le mécanisme d'une protection hétérotypique est encore méconnu. C'est un des points qui devra faire l'objet d'une attention particulière dans le suivi de l'efficacité des vaccins.

Le premier vaccin commercialisé aux USA en 1998 (Rotashield®) était constitué à partir d'un virus simien (G3) recombiné avec un segment génomique de virus humains exprimant les antigènes des types G1, G2 ou G4. Les essais cliniques avaient montré une efficacité satisfaisante dans la prévention des diarrhées sévères (24) et il avait reçu l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) en 1998. Mais une année plus tard il fut rapidement retiré après la constatation d'une augmentation du nombre d'invaginations intestinales aiguës (25). Deux vaccins seront prochainement disponibles en France (2, 26). Ces vaccins résultent de deux approches différentes, l'un est monovalent (RotaRix®, GlaxoSmithKline) et provient d'une souche humaine atténuée de génotype G1P[8] (ou sérotype G1P1A). Il est administré par voie orale en deux doses à l'âge de 2 et 3 mois. Le second est pentavalent (RotaTeq®, Sanofi Pasteur MSD) ; il est composé d'un virus bovin recombinant vivant exprimant des protéines de surface de rotavirus humains (VP7) de sérotype G1, G2, G3, G4 et VP4 de génotype P[8] (sérotype P1A). Il est administré par voie orale en trois doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois. Les premiers essais cliniques de grande ampleur (environ 70 000 inclusions pour chacun de ces essais) ont montré l'innocuité de ces deux vaccins. L'efficacité de ces deux vaccins est respectivement de 85 et 98% pour la protection des diarrhées sévères (27, 28, 29). Ces résultats sont très encourageants vis-à-vis des souches les plus répandues en Europe et aux USA, notamment la souche G1P[8] largement représentée dans les populations étudiées. Ils restent à démontrer vis-à-vis des souches peu représentées et surtout pour les souches émergentes d'Asie et d'Afrique.

VII - Conclusion

Trente années après leur identification dans les selles diarrhéiques humaines, les rotavirus restent à l'origine d'un des problèmes majeurs de santé publique dans les pays du tiers monde. Durant cette dernière décennie, des progrès considérables ont été réalisés pour la connaissance de ces virus et des pathologies associées. On comprend mieux la diversité moléculaire des rotavirus et les mécanismes de la diarrhée, notamment de sa composante sécrétoire. Mais cette décennie fut aussi marquée par l'échec de la première vaccination, échec ayant entraîné une remise en question sur plusieurs points notamment sous l'angle de la tolérance et

de la stratégie. Les essais cliniques de phase III de grande ampleur rassurent quant à l'innocuité des nouveaux vaccins, la stratégie d'introduction des vaccins doit être évaluée tant dans ces pays riches que dans ceux du tiers monde. Le défi des prochains vaccins sera de réduire la gravité des gastro-entérites afin de diminuer les hospitalisations, et donc le coût économique de cette pathologie, et

de faire face à la diversité antigénique rencontrée dans les pays en voie de développement. Mais il faut aussi prendre en compte le fait que ces vaccins ne sauraient protéger contre toutes les diarrhées du jeune enfant, de nombreux autres agents viraux, bactériens, voire parasitaires occupant une place non négligeable dans les gastroentérites du nourrisson.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) PARASHAR UD, HUMMELMAN EG, BRESEE JS, MILLER MA, GLASS RI. Illness and deaths caused by rotavirus diseases in children. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, 9, 565-572.
- (2) FISCHERTK, BRESEE JS, GLASS RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*, 2004, 22, S49-S54.
- (3) H. Melliez, P.-Y. Boelle, S. Baron, Y. Mouton, Y. Yazdanpanah, Mortalité, morbidité et coûts des infections à rotavirus en France. *BEH*, 2005, 35, 175-176.]
- (4) RAMIG RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J. Virol.*, 2004, 78, 10213-10220.
- (5) BALL JM, TIAN P, ZENG CQ, MORRIS AP, ESTES MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science*, 1996, 272, 101-104.
- (6) LUNDGREN O, PEREGRIN AT, PERSSON K, KORDASTI S, UHNOO I, SVENSSON L. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science*, 2000, 287, 491-495.
- (7) ANDERSON EJ, WEBER SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, 4, 91-99
- (8) DENNEHY PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19(10 Suppl), S103-105
- (9) BON F, FASCIA P, DAUVERGNE M, TENENBAUM D, PLANSON H, PETION AM, POTHIER P, KOHLI E. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus and adenovirus types 40 and 41 infections among French children with acute gastroenteritis. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 3055-3058.
- (10) SANTOS N, HOSHINO Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev. Med. Virol.*, 2005, 15 : 29-56
- (11) CLARK HF, LAWLEY DA, SCHAFFER A, PATACIL JM, MARCELLO AE, GLASS RI, JAIN V, GENTSCH J. Assessment of the epidemic potential of a new strain of rotavirus associated with the novel G9 serotype which caused an outbreak in the United States for the first time in the 1995-1996 season. *J. Clin. Microbiol.*, 2004 ; 42, 1434-1438.
- (12) RAMACHANDRAN M, KIRKWOOD CD, UNICOMB L, CUNLIFFE NA, WARD RL, BHAN MK, CLARK HF, GLASS RI, GENTSCH JR. Molecular characterization of serotype G9 rotavirus strains from a global collection. *Virology*, 2000, 278, 436-444.
- (13) ARISTA S, GIAMMANCO GM, DE GRAZIA S, MIGLIORE MC, MARTELLA V, CASCIO A. Molecular characterization of the genotype G9 human rotavirus strains recovered in Palermo, Italy, during the winter of 1999-2000. *Epidemiol. Infect.*, 2004 ;132 : 343-9.
- (14) BANYAI K, GENTSCH JR, SCHIPP R, JAKAB F, BENE J, MELEGH B, GLASS RI, SZUCS G. Molecular epidemiology of human P[8],G9 rotaviruses in Hungary between 1998 and 2001. *J. Med. Microbiol.*, 2004, 53, 791-801.
- (15) RAHMAN M, MATTHIJNSSENS J, GOEGBUER T, DE LEENER K, VANDEWEGEN L, VAN DER DONCK I, VAN HOOVELS L, DE VOS S, AZIM T, VAN RANST M. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J. Clin. Virol.*, 2005, 33, 1-6
- (16) COOK N, BRIDGER J, KENDALL K, GOMARA MI, EL-ATTAR L, GRAY J. The zoonotic potential of rotavirus. *J. Infect.* 2004, 48, 289-302.
- (17) ADAH MI, NAGASHIMA S, WAKUDA M, TANIGUCHI K. Close relationship between G8-serotype bovine and human rotaviruses isolated in Nigeria. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41, 3945-3950.
- (18) CUNLIFFE NA, GONDWE JS, BROADHEAD RL, MOLYNEUX ME, WOODS PA, BRESEE JS, GLASS RI, GENTSCH JR, HART CA. Rotavirus G and P types in children with acute diarrhea in Blantyre, Malawi, from 1997 to 1998: predominance of novel P[6]G8 strains. *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 308-312.
- (19) GOUVEA V, DE CASTRO L, TIMENETSKY MC, GREENBERG H, SANTOS N. Rotavirus serotype G5 associated with diarrhea in Brazilian children. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 1408-1409.
- (20) ITURRIZA-GÓMARA M, KANG G, AJIT, M, JANA, AK, ABRAHAM M, DESSELBERGER U, BROWN D, GRAY J. Characterization of G10P[11] rotaviruses causing acute gastroenteritis in neonates and infants in Vellore, India. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42, 2541-2547
- (21) RAMACHANDRAN M, DAS, BK, VIJ A, KUMAR R, BHAMBAL SS, KESARI N, RAWAT H, BAHL L, THAKUR S, WOODS PA, GLASS RI, BHAN MK, GENTSCH JR. Unusual diversity of human rotavirus G and P genotypes in India. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 436-439.
- (22) VELAZQUEZ FR, MATSON DO, CALVA JJ, GUERRERO L, MORROW AL, CARTER-CAMPBELL S, GLASS RI, ESTES MK, PICKERING LK, RUIZ-PALACIOS GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 1022-1028.
- (23) GORRELL RJ, BISHOP RF. Homotypic and heterotypic serum neutralizing antibody response to rotavirus proteins following natural primary infection and reinfection in children. *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 204-211.
- (24) PEREZ-SCHAEEL I, GUNTINAS MJ, PEREZ M, PAGONE V, ROJAS AM, GONZALEZ R, CUNTO W, HOSHINO Y, KAPIKIAN AZ Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 1181-7. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1002.
- (25) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 1999; 48, 1007.
- (26) GLASS RI, BRESEE JS, PARSHAR UD, JIANG B, GENTSCH J. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *The Lancet*, 2004, 363, 1547-1550.
- (27) BRESEE JS, PARASHAR UD, WIDDOWSON MA, GENTSCH JR, STEELE AD, GLASS RI. Update on Rotavirus Vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005, 24, 947-952.
- (28) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 11-22.
- (29) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.*, 2006, 354, 23-33.