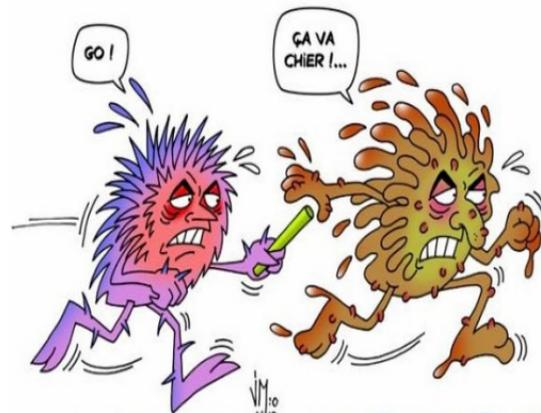
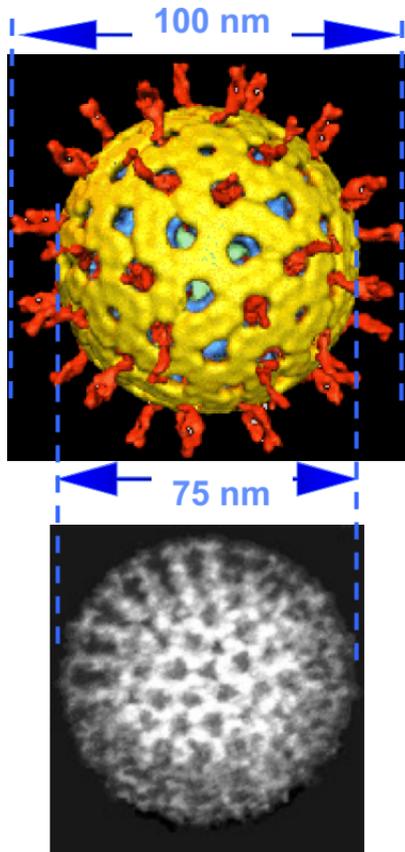


VACCINATION ROTAVIRUS

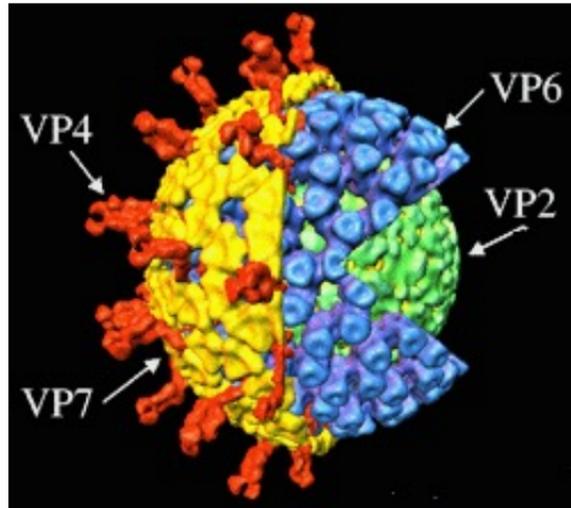
Dr HAAS Hervé
Pédiatre
Centre Hospitalier Princesse Grace
Monaco



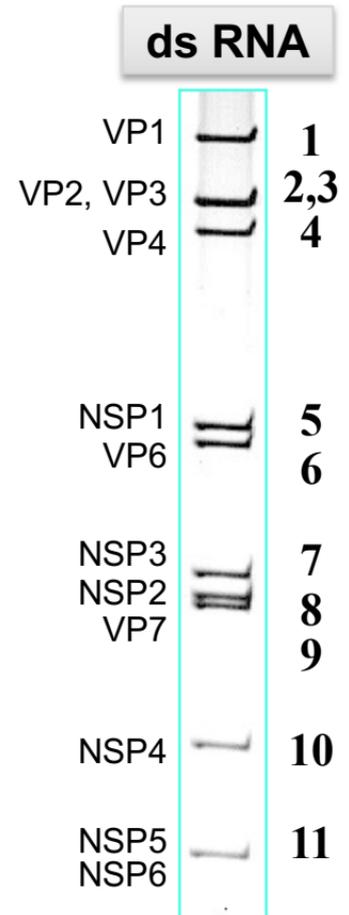
Structure des rotavirus



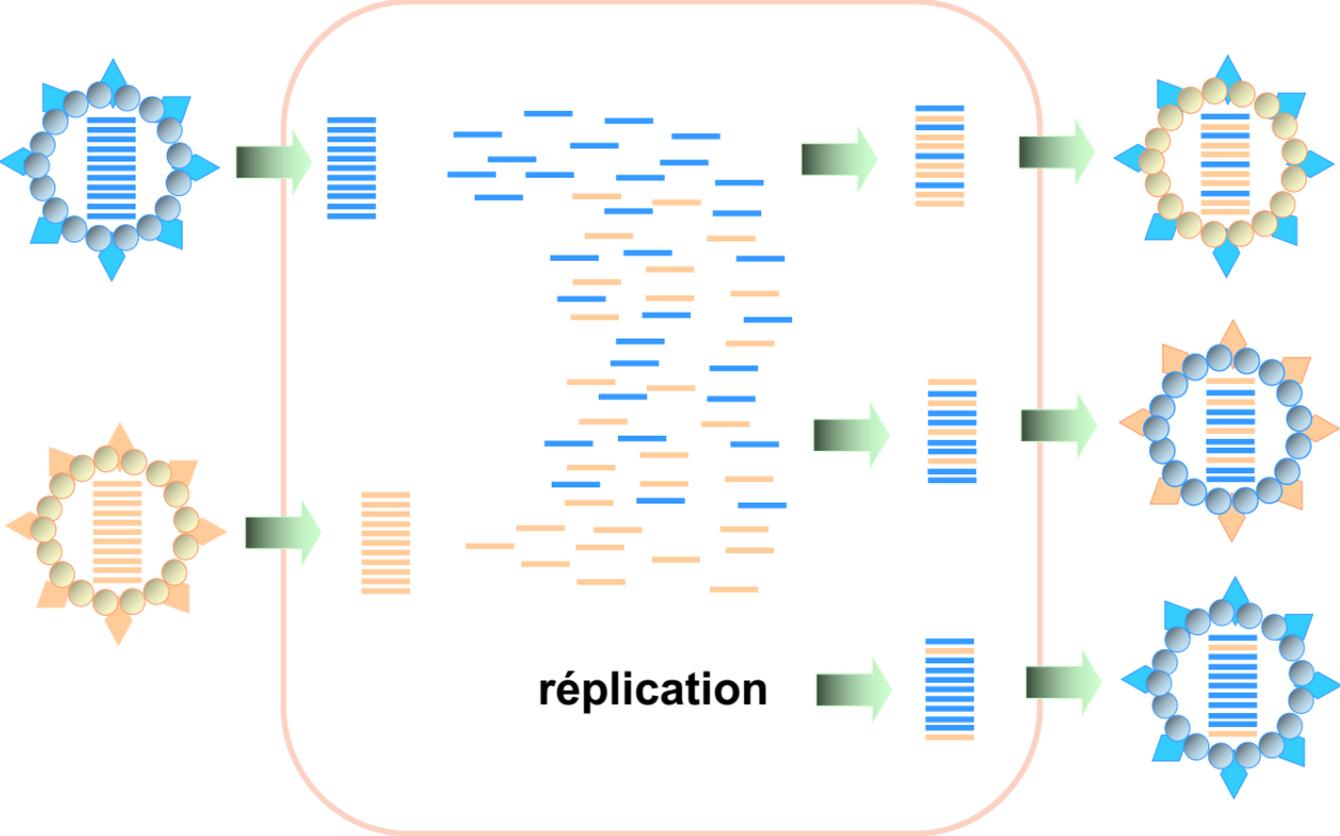
Génome constitué de 11 segments d'ARN double brin
codant 6 protéines structurales (VP)
et 6 protéines non structurales (NS)



Reoviridae

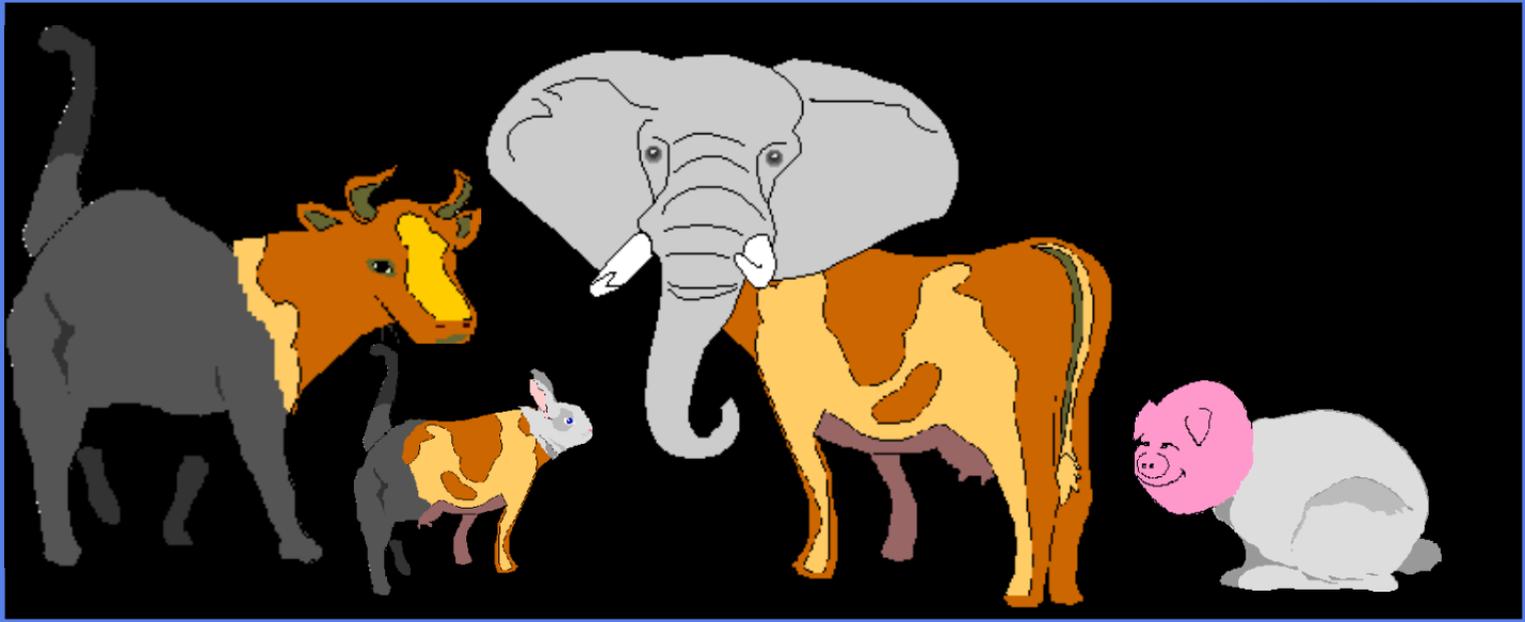


le réassortiment génétique: mécanisme majeur de variabilité

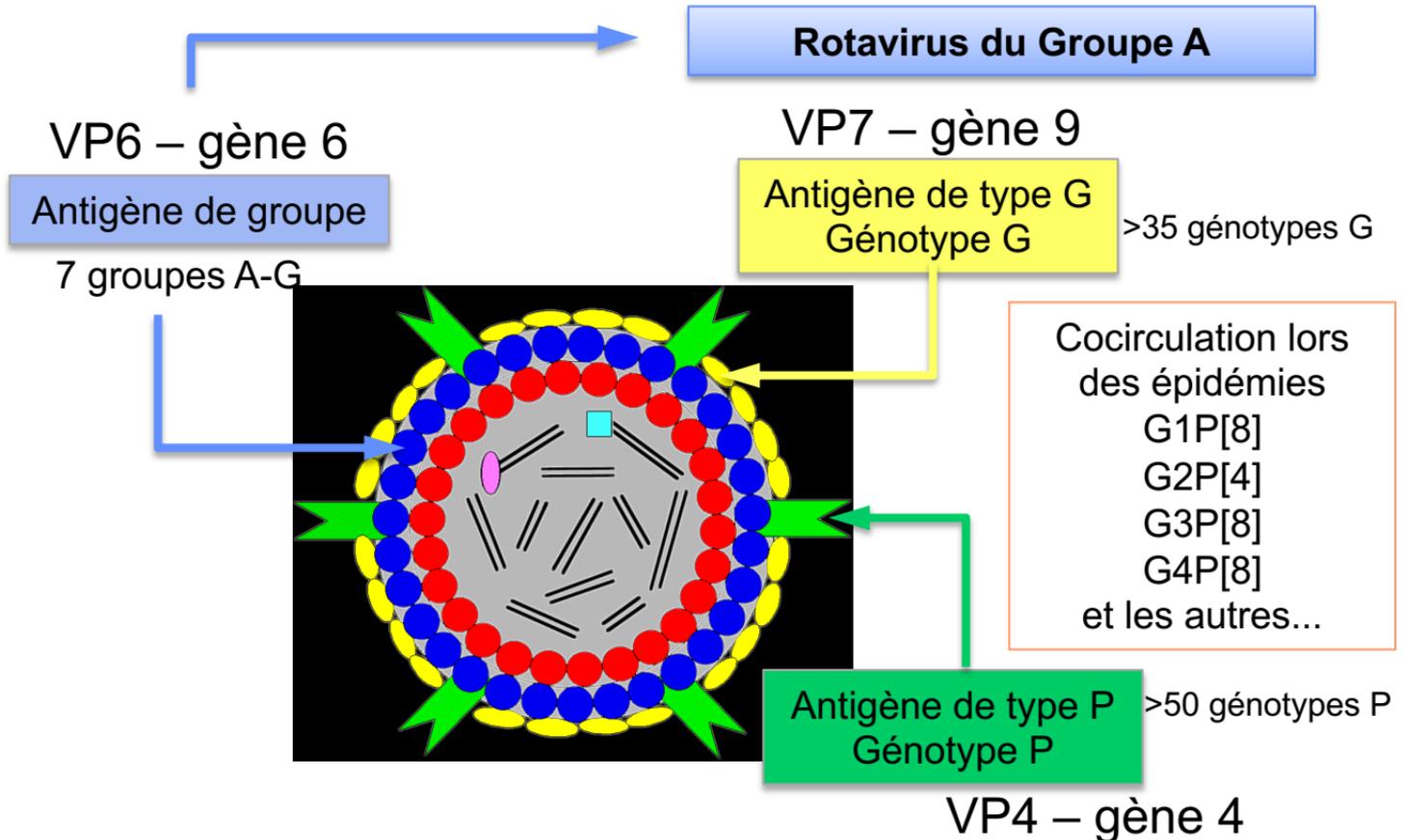


Réassortiment génétique

- fréquent *in vivo* (et *in vitro*)
- possible entre virus d'espèces \neq
- utilisé pour l'obtention de vaccins



Diversité antigénique / génotypique des rotavirus



Diversité des types G et P

HRV A

**Souches ubiquitaires
et majoritaires**

G1 P[8] 50 à 80%
G3 P[8]
G4 P[8]
G2 P[4]

G9 P[8]
G12 P[8]

Souches d'autres types G / P

G5, G6, G8, G9, G10, G12
P[6], P[9], P[11], P[13], P[14], P[19]
G1 P[4], G2 P[8]

- Localisées géographiquement
- Brésil: G5,G8,G10 (45%); Inde G9P[6] (43%)
- Emergentes (>40%):G9 (2000);G12(2010)
- Origine animale: BRV G6, G8

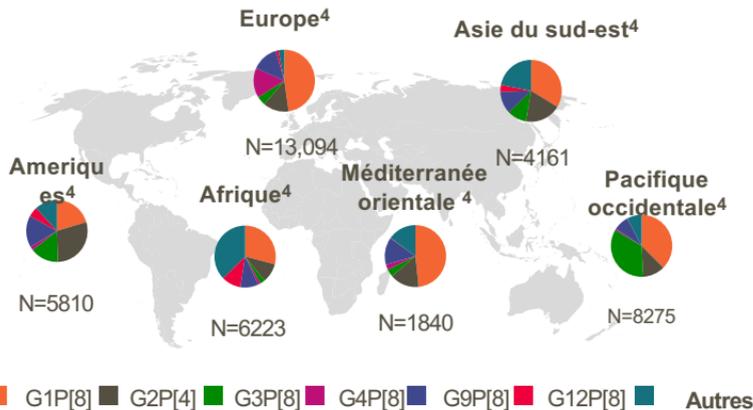
Vaccin Rotavirus



Six souches actuellement majoritaires dans le monde responsables de 80 à 90 % de la charge de morbidité

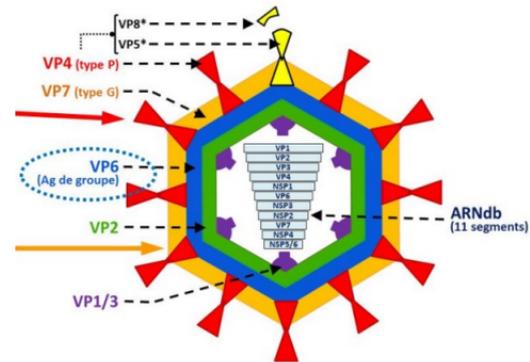
G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] et G12P[8] = 90% des infections à rotavirus chez l'être humain^{2,3}

Répartition géographique des souches de RV entre 2007 et 2012⁴



Adapted from *Infect Genet Evol*,28:446–461, Dóro R et al.,

1. Kang G. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:252–257; 2. Gentsch JR et al. *J Infect Dis* 2005;192:S146–59; 3. Bányai K et al. *Vaccine* 2012;30:A122–30; 4. Dóro R et al. *Infect Genet Evol* 2014;28:446–461; 5. Hungerford D et al. *Euro Surveill* 2016;21:pii=30106; 6. Sadiq A et al. *PLoS One* 2019;14:e0220387; 7. O'Ryan M. *F1000 Res* 2017;6:1517



Diversité des génotypes varie d'un pays à l'autre et selon les saisons⁵

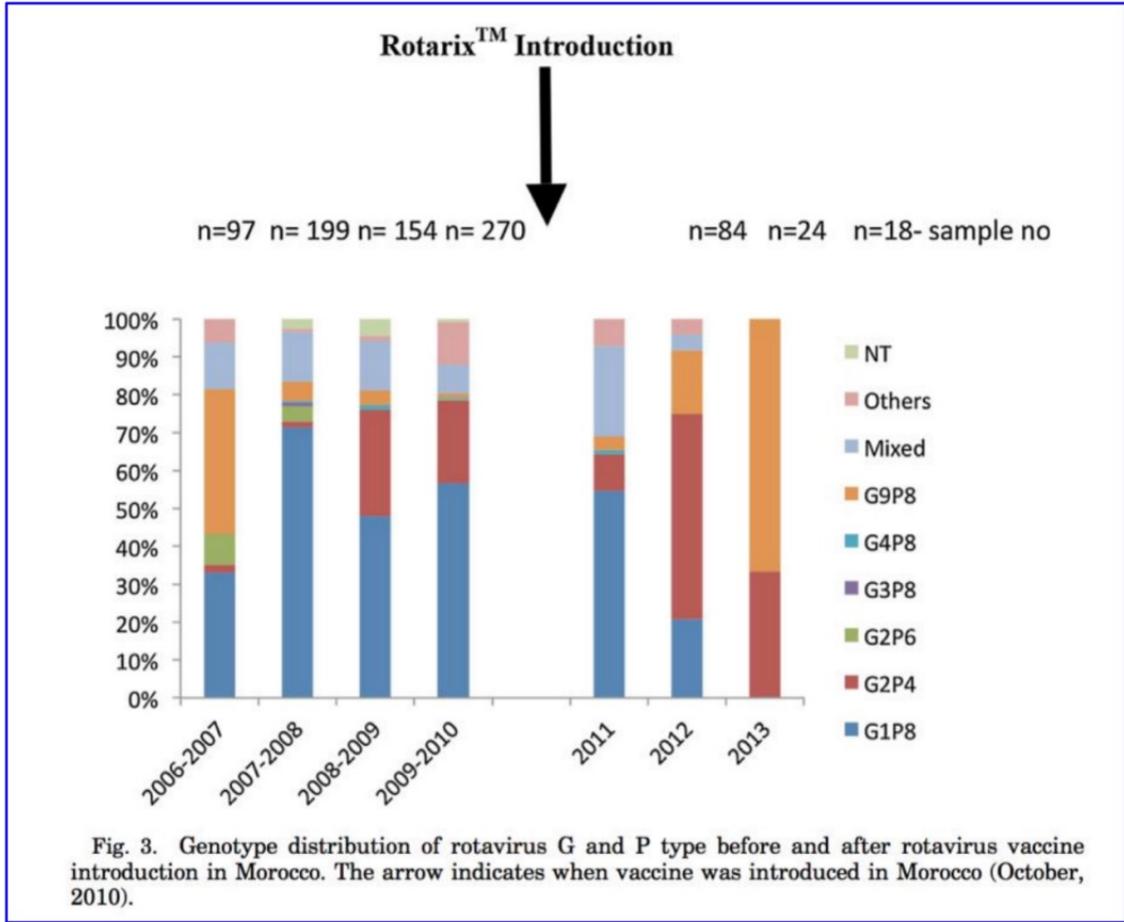
Nouvelles souches apparues au niveau local/régional au fil du temps^{4,6}

Aucun remplacement de sérotype observé après l'introduction de la vaccination contre les GEARV^{*7}

En Afrique et en Afrique subsaharienne en particulier :

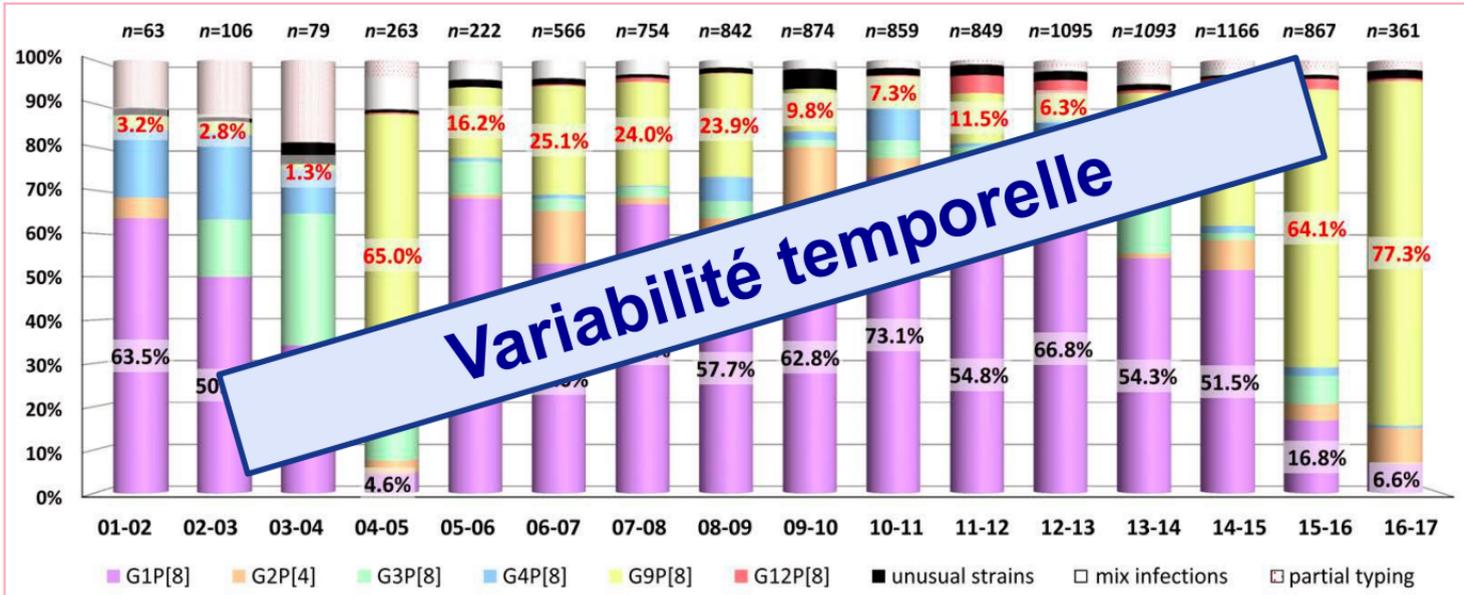
- plus grande diversité génétique
- émergence de souches nouvelles avec combinaison inhabituelle : G8P[6], G3P[4], G8P[4], G2P[6]
- niveaux élevés d'infections mixtes
- souches ne pouvant pas être attribuées à un génotype spécifique

Fig 1 : Épidémiologie des gastro-entérites à rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc durant 1 année de surveillance sentinelle en milieu hospitalier :



Evolution des géotypes de Rotavirus en France

Distribution of RVA genotype combination
over the last 16 epidemic seasons from 2001 to 2017 in France.



Kaplon J, Grangier N, Pillet S, Minoui-Tran A, Vabret A, Wilhelm N, Prieur N, Lazrek M, Alain S, Mekki Y, Foulongne V, Guinard J, Avettand-Fenoel V, Schnuriger A, Beby-Defaux A, Lagathu G, Pothier P, de Rougemont A. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Oct 21. pii: S1198-743X(17)30571-2. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.009.

Génotypes des Rotavirus à l'origine de GEA en Europe

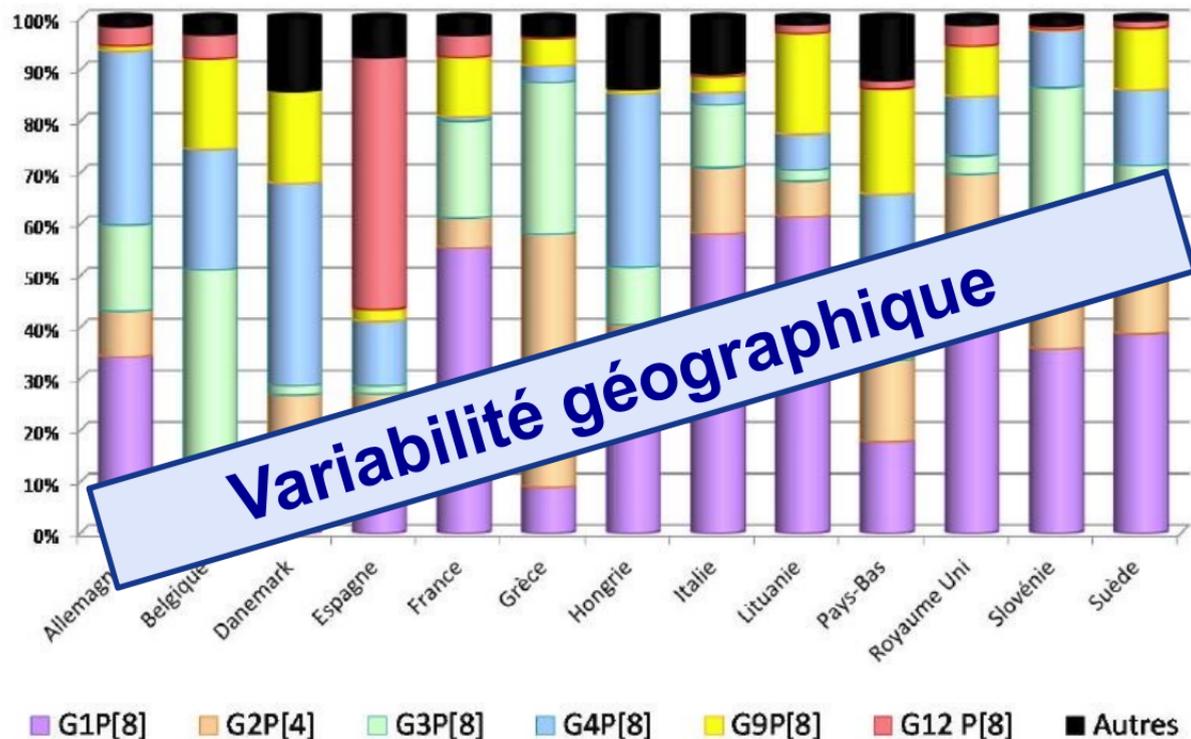
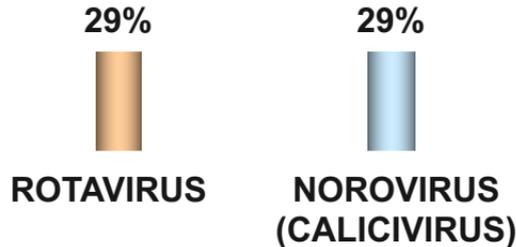


Figure 9 : Distribution des génotypes en Europe selon les pays participant au réseau EuroRotaNet durant la saison 2011-2012.

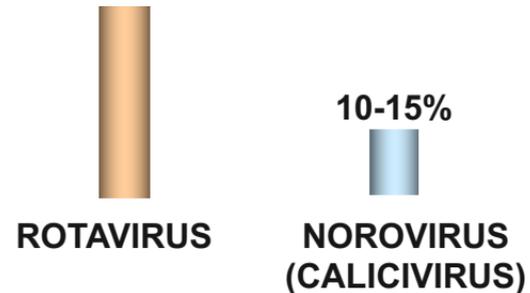
Etiologie des Gastroentérites aiguës infantiles



Réseaux de médecins généralistes

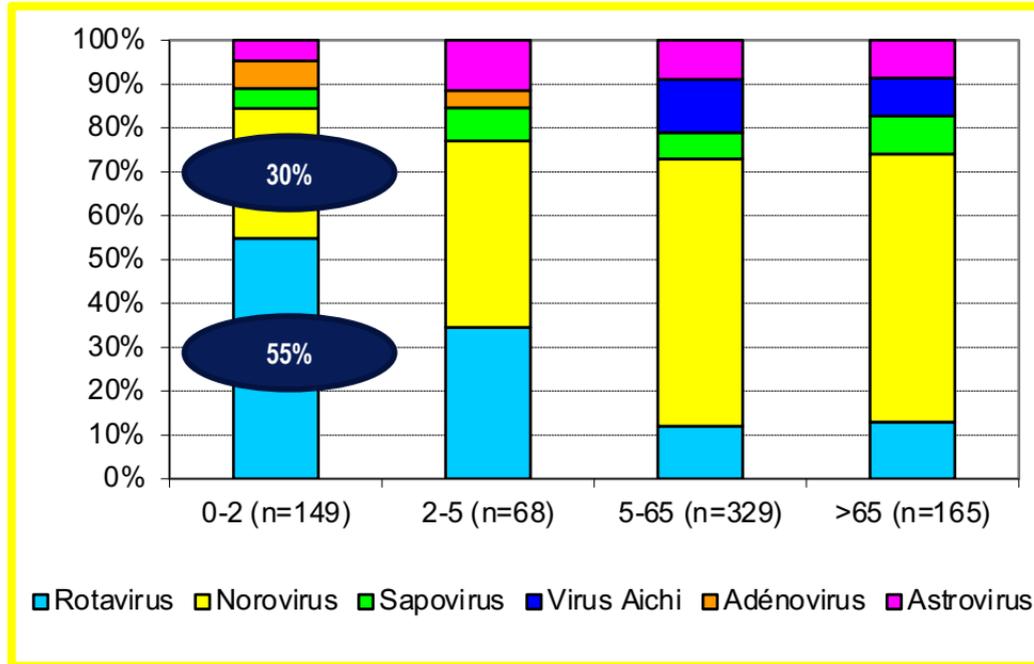


60% Hopital



Le Vaccin Rotavirus n'est pas synonyme de Vaccin contre la GEA infantile

Virus responsables de gastroentérites en fonction de l'âge



Distribution des virus des gastroentérites en fonction des tranches d'âge (hospitalisés ou non)

Rotavirus : caractéristiques générales

Distribution

- Ubiquitaire
- Fréquent et « démocratique »
- Pays tempérés
Saisonnier (hiver)
- Asie et d'Afrique:
Circulation continue avec 1 ou plrs périodes plus intenses (surtout saison sèche et froide)

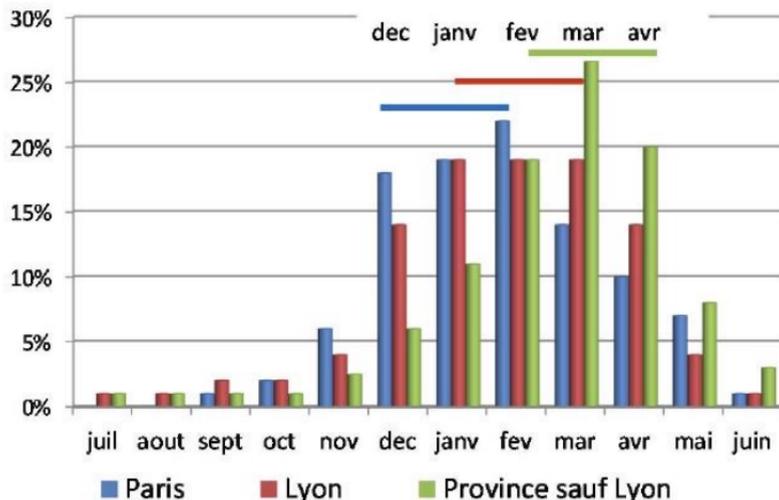


Figure 3 : Distribution temporelle des épidémies selon les groupes de centres : Paris, Lyon ou province. Les résultats sont exprimés en pourcentage des prélèvements reçus de 2006 à 2013 pour chaque groupe.

Les rotavirus : virus très contagieux

- **Virus très contagieux**

- Quelques virus suffisent pour entraîner une infection
 - Dose infectante infime (ingestion de 10 à 100 particules virales)
- Jusqu'à 10^{10} virus par ml de selles des sujets infectés

- **Très résistants dans le milieu extérieur**

- Peuvent survivre des jours à des semaines sur les surfaces
- Les rotavirus sont relativement résistants à l'inactivation par les désinfectants et les antiseptiques chimiques couramment utilisés

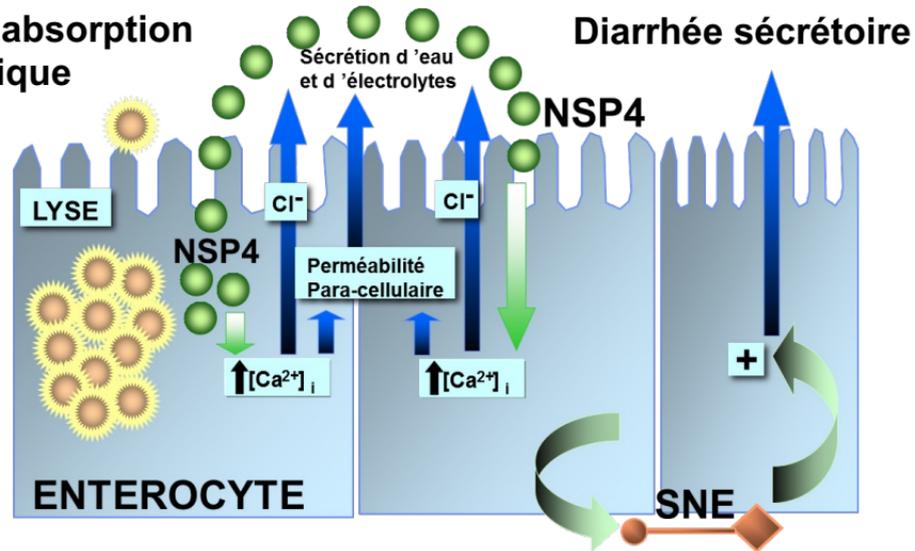
- **Transmission principale : voie féco-orale**

- Objets contaminés
- Contact d'une personne à l'autre, en particulier par les mains
- Personnel soignant

Rotavirus: physiopathologie

- Multiplication virale dans les entérocytes différenciés des sommets des villosités de l'intestin grêle
Perturbation des fonctions enzymatiques, lyse cellulaire
- Rôle de la protéine virale NSP4 : une entérotoxine virale
- Activation de la composante sécrétoire du SNE

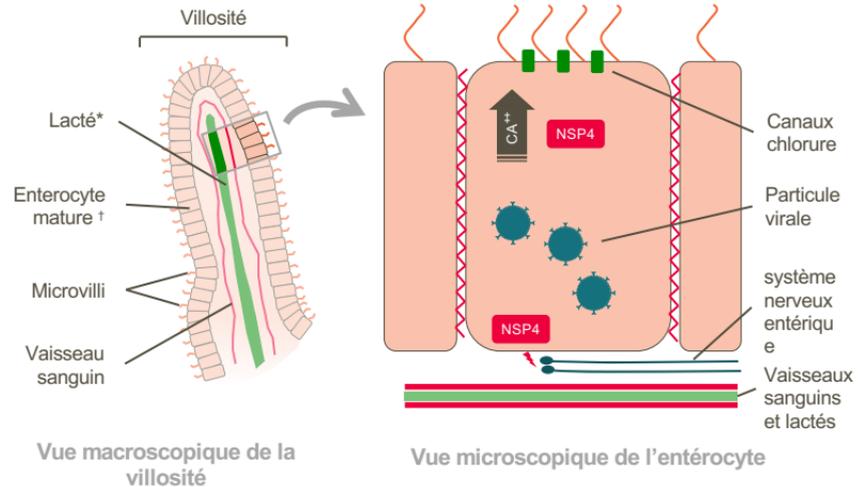
Diarrhée de malabsorption
Diarrhée osmotique



Physiopathologie de l'infection naturelle à rotavirus

RV infecte les entérocytes matures de l'intestin grêle, provoquant diarrhées et vomissements, entraînant des pertes de liquides/déshydratation¹⁻³

- 1 RV infecte les entérocytes matures de l'intestin grêle¹⁻³
- 2 Le virus se réplique, puis libération de virions infectieux¹⁻³
- 3 L'entérotoxine NSP4 du RV augmente le calcium intracellulaire^{1,2}
- 4 Les canaux chlorure sont activés, augmentant la perméabilité paracellulaire¹⁻⁵
- 5 Les microvillosités et la fonction d'absorption sont perturbées, entraînant une diarrhée osmotique¹⁻⁶
- 6 Le NSP4 stimule le système nerveux entérique provoquant une diarrhée sécrétoire et vomissements^{1,2,5,7}



Une perméabilité cellulaire augmentée, une diarrhée osmotique et sécrétoire et des vomissements entraînent une perte de liquide importante nécessitant l'utilisation de sels de réhydratation orale et/ou de perfusions et une hospitalisation^{5,8}

*Small lymphatic vessel; †Epithelial cells that line the surface of the intestine, involved in absorbing nutrients; IV, intravenous; NSP4, non-structural glycoprotein 4; RV, rotavirus

Rotavirus: pouvoir pathogène entérique

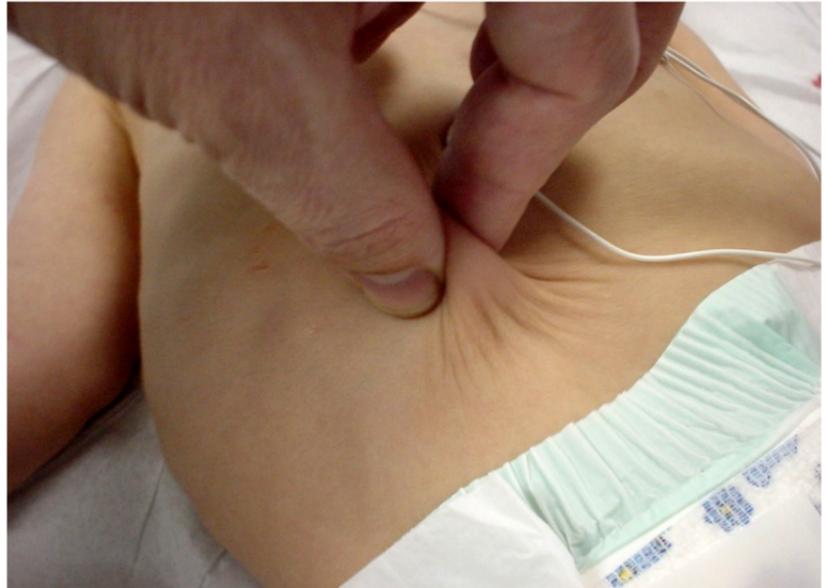
- **Gastro-Entérite Aiguë du nourrisson**

- Entre 3-6 mois et 2 ans
- Incubation 24- 48h
- Durée moyenne 5 jours
- Expression clinique variable
 - souvent asymptomatique
 - diarrhée profuse à modérée
 - vomissements
 - fièvre

- **Gravité**

- **Déshydratation**

**Pas de Groupe à risque identifiable
Donc pas de possibilité de stratégie de
vaccination sélective ciblée**





cm
-372
CE
RECEIVED
Barcode

Et les prématurés ???

Facteurs de risque périnataux
chez les enfants hospitalisés
pour GEA virales



Risque d'hospitalisation (1606 enfants entre 1 et 11 mois versus 8084 non hospitalisés)

PN (g)	OR	IC 95%
< 1500	2,6	1,6-4,1
1500-2499	1,6	1,3-2,1
>4000	0,8	0,6-0,9

Effect of Exclusive Breastfeeding on Rotavirus Infection among Children

Aleksandra Krawczyk¹ · Melissa Glenda Lewis² · Bhumika T. Venkatesh³ · Sreekumaran N. Nair³

Exclusive breastfeeding and rotavirus vaccination are associated with decreased diarrheal morbidity among under-five children in Bahir Dar, northwest Ethiopia

Ghion Shumetie¹, Molla Gedefaw², Adane Kebede³ and Terefe Derso^{4*}

L'allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois de vie réduit le risque des infections à RV de 38%
OR=0.62 (95 % CI=0.48–0.81)



Study or s
1.1.1 Case
Clemens 1
Wobudeya
Subtotal (9
Total even
Heterogen
Test for ov

1.1.3 Cross-sectional

John 2014	2	44	58	206	3.2%	0.12 [0.03, 0.52]
Subtotal (95% CI)		44		206	3.2%	0.12 [0.03, 0.52]

Total events	2		58			
--------------	---	--	----	--	--	--

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 2.85$ ($P = 0.004$)

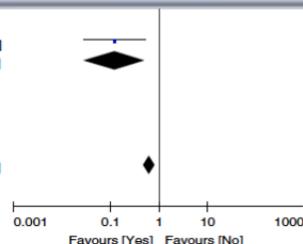
Total (95% CI)		806		3466	100.0%	0.62 [0.48, 0.81]
-----------------------	--	------------	--	-------------	---------------	--------------------------

Total events	121		556			
--------------	-----	--	-----	--	--	--

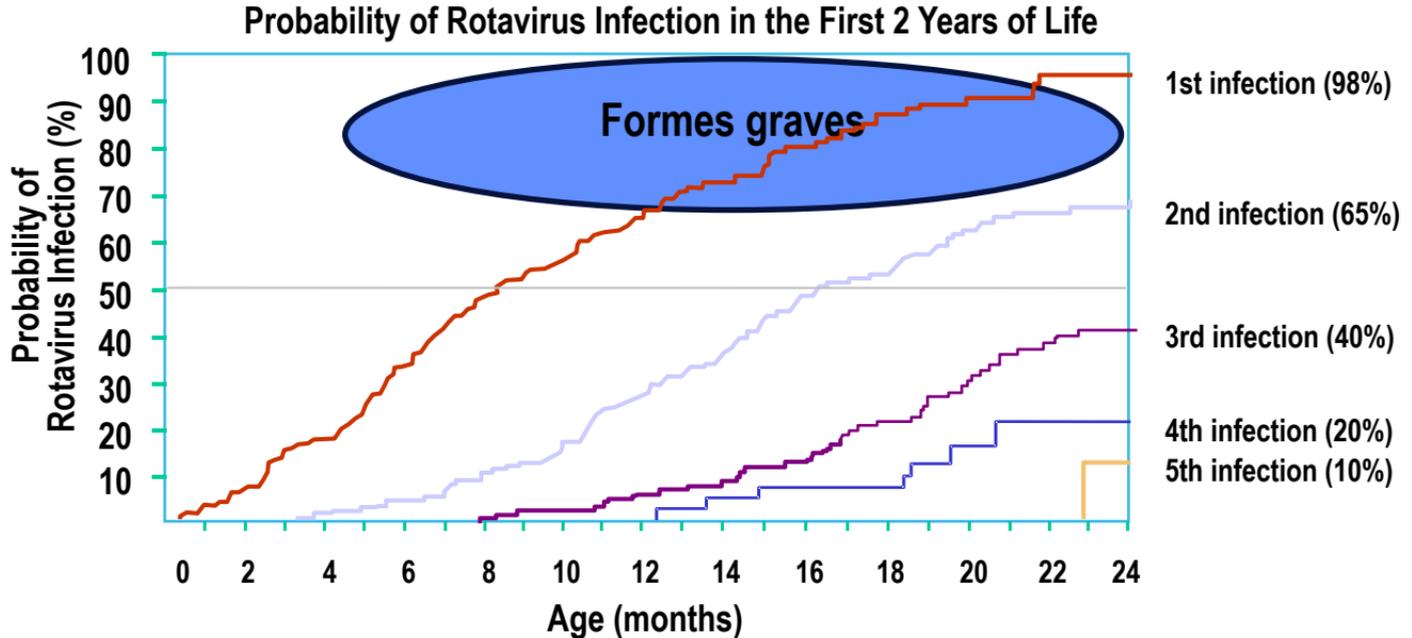
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 14.52$, $df = 5$ ($P = 0.01$); $I^2 = 66\%$

Test for overall effect: $Z = 3.58$ ($P = 0.0003$)

Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 8.13$, $df = 2$ ($P = 0.02$), $I^2 = 75.4\%$



Tous les enfants sont infectés dans les 2 premières années de vie



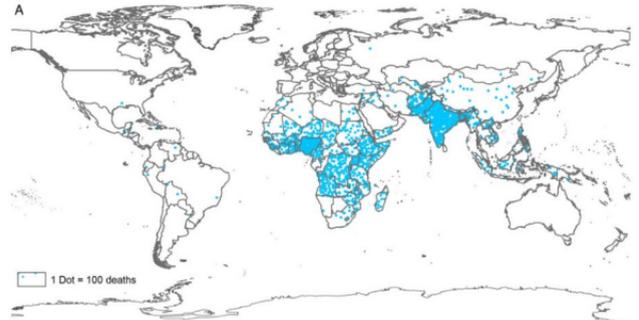
Rotavirus : Poids de l'infection enfant < 5 ans

≈ 528 000 décès (en 2000); 215 000 (en 2013)
85 % pays en voie de développement

2 millions d'hospitalisations

25 millions de consultations

111 millions d'épisodes



ROTAVIRUS : ÉPIDÉMIOLOGIE DANS LE MONDE

Avant 2006 (mise à disposition des vaccins antirotavirus) :

principale cause de diarrhée sévère avec déshydratation chez les enfants <5 ans
>500 000 décès d'enfants estimés et >2 millions d'hospitalisations en 2000

En 2013 :

Décès dus au rotavirus = environ 3,4% de tous les décès d'enfants

Taux de mortalité associé au rotavirus : 33 décès /100 000 enfants <5 ans.

10 pays concentrent près des 2/3 de tous les décès associés au rotavirus,
et 4 pays (Inde, Nigéria, Pakistan et République démocratique du Congo) environ la moitié.

Les 10 pays avec taux de mortalité >100 /100 000 enfants <5 ans se trouvaient en Afrique subsaharienne

Entre 2013 et 2017: 122 000 à 215 000 décès /an soit une baisse de 59% à 77% depuis 2000

Poids des infections à rotavirus en France

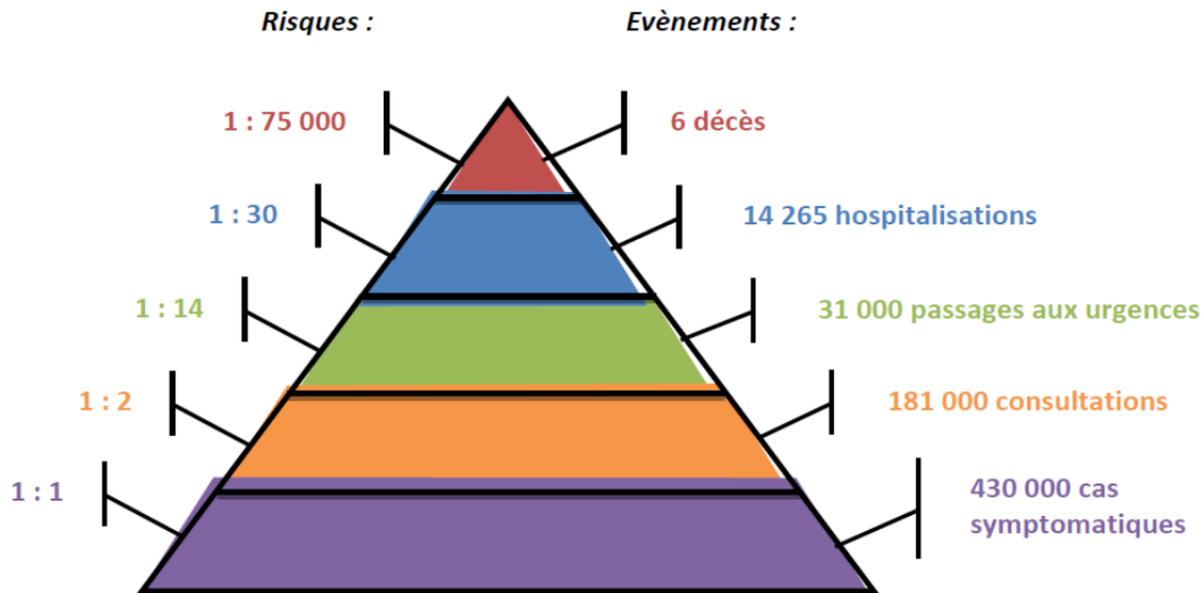


Fig. 7 - Pyramide du recours aux soins pour GEA-RV (saison 2009-2010)

Décès par GE à Rotavirus en France

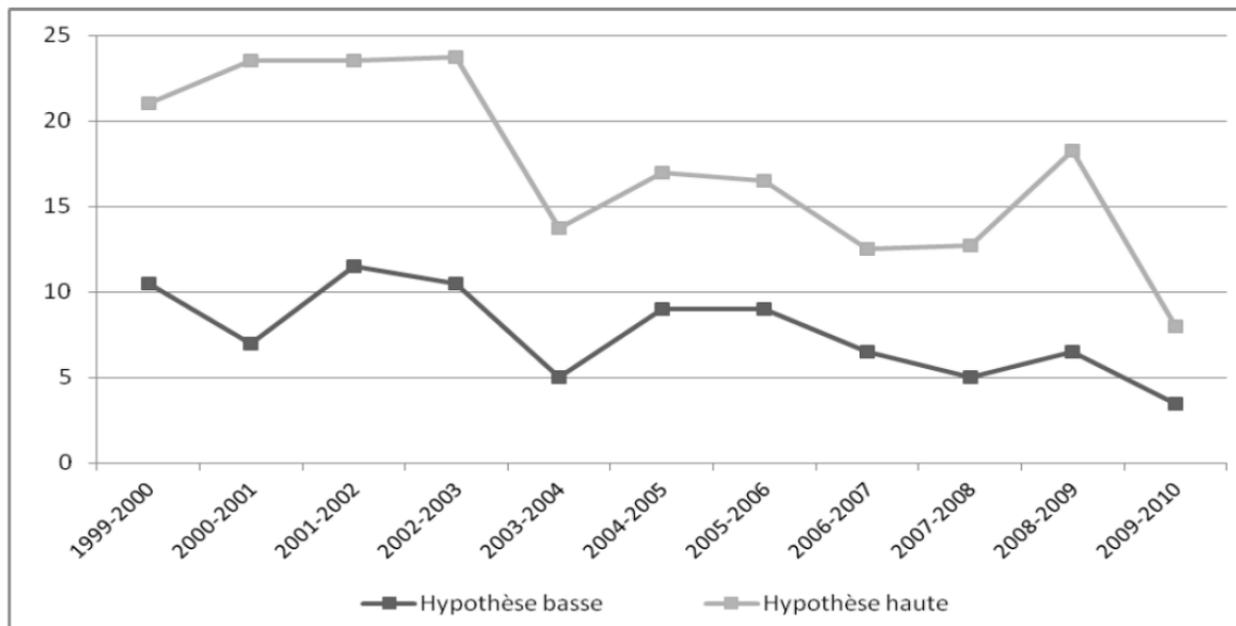
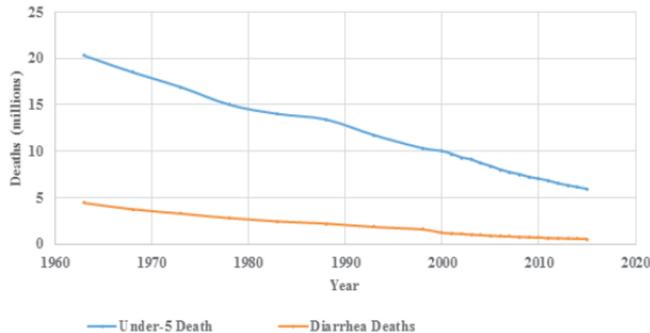


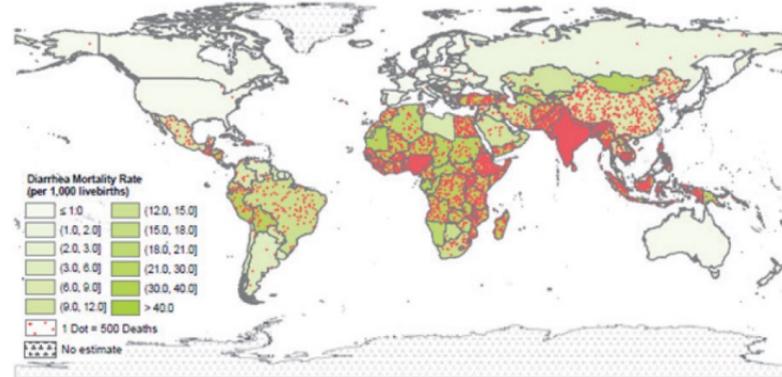
Fig. 5 - Nombre estimé de décès d'enfants âgés de moins de 3 ans en lien avec une GE-RV en France métropolitaine par saison épidémique (septembre 1999 - juin 2010)

Comment réduire encore la mortalité infantile par diarrhée d'ici 2030?

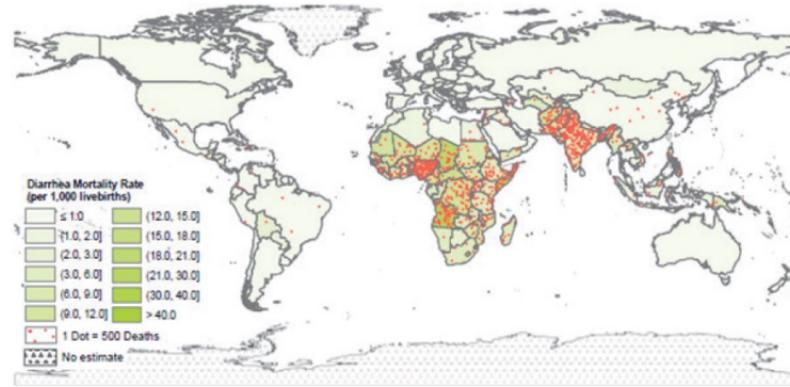
Nombre de décès toutes causes et par diarrhée chez <5 ans



Mortalité par diarrhée en 1980



Mortalité par diarrhée en 2015



Comment réduire encore la mortalité infantile par diarrhée d'ici 2030?

INTERVENTION/RISK FACTOR	COVERAGE/PREVALENCE WEIGHTED BY NATIONAL LIVE BIRTHS (%)			ATTRIBUTION OF CHANGE IN DIARRHEA DEATHS (%)		
	1980	2000	2015	2000 compared to 1980	2015 compared to 2000	2015 compared to 1980
Oral rehydration solution*	0.0	29.5	44.1	58.0	30.7	36.2
Global stunting (<-2 SD) rate†	57.3	48.7	36.5	5.5	15.9	19.5
Vitamin A supplementation†	0	26.1	68.5	9.5	17.9	16.0
Persistent diarrhea treatment*	0.0	0.0	33.0	0.0	12.6	6.6
Improved sanitation + improved water source‡	27.4	30.1	41.6	2.9	8.7	6.5
Handwashing with soap‡	8.6	13.9	18.3	5.5	3.2	5.0
Age appropriate breastfeeding§, †	35.8	37.2	40.6	9.2	0.0	3.1
Zinc for diarrhea treatment*	0.0	2.4	12.0	1.2	4.9	2.9
Rotavirus vaccine*	0.0	0.0	25.5	0.0	5.4	2.7
Antibiotics for dysentery*	12.3	18.7	21.1	2.3	0.5	1.3
Early initiation of breastfeeding†	26.0	37.5	58.0	0.2	0.1	0.2
Global wasting (<-2 SD) rate†	15.0	12.9	13.3	5.8	0.0	0.0

*Direct diarrhea interventions.

†Nutrition interventions.

‡Water, sanitation and hygiene interventions.

§Exclusive breastfeeding 1-5 months (for prevalence of other breastfeeding practices see Table S2 in **Online Supplementary Document**). While prevalence of exclusive breastfeeding in this age group increased, the percentage of children not breastfed in all age groups increased between the years 1980 and 2015.

- Le traitement de la diarrhée SRO + zinc + antibiotiques contre la dysenterie et prise en charge de la diarrhée persistante et l'utilisation du vaccin antirotavirus ont représenté 49,7 % de la réduction de la mortalité due à la diarrhée de 1980 à 2015.
- Améliorations de la nutrition (retard de croissance, faible rapport poids /taille, pratiques d'allaitement, vitamine A) représentaient 38,8 %
- et les améliorations en matière d'eau, d'assainissement et de lavage des mains 11,5 %.
- La contribution des SRO a été plus importante de 1980 à 2000 (58,0 % de la réduction) que de 2000 à 2015 (30,7 %) ; la couverture des SRO est passée de zéro en 1980 à 29,5 % en 2000 et plus lentement à 44,1 % en 2015.
- Pour éliminer les décès restants par diarrhée infantile dans le monde, toutes ces interventions seront nécessaires.
- L'intensification du traitement de la diarrhée et du vaccin contre le rotavirus, jusqu'à une couverture de 90 %, pourrait réduire la mortalité infantile mondiale due à la diarrhée de 74,1 % par rapport aux niveaux de 2015 d'ici 2030. L'ajout d'une meilleure nutrition pourrait porter ce chiffre à 89,1 %. Enfin, l'ajout d'une utilisation accrue de sources d'eau améliorées, de l'assainissement et du lavage des mains pourrait entraîner une réduction de 92,8 % par rapport au niveau de 2015.
- Conclusions : L'utilisation des interventions qui ont abouti à une réduction aussi importante de la mortalité due à la diarrhée au cours des 35 dernières années peut pratiquement éliminer les décès par diarrhée infantile restants d'ici 2030.

En période hivernale épidémique, le rotavirus est la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie

- En France : ~ 14 000 à 20 000 infections nosocomiales à RV par an suivant les études et l'âge des enfants considérés
 - Touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection naturelle
 - Plus de 70 % surviennent chez des enfants hospitalisés pour bronchiolite
 - Ces diarrhées nosocomiales sont responsables
 - d'un allongement de la durée de séjour des enfants hospitalisés
 - d'un nombre important de réadmissions
- ↳ contribuent à la désorganisation et à la surcharge des services hospitaliers pendant cette période hivernale et engendrent un important surcoût hospitalier

Protection induite par l'infection naturelle

Mécanismes effecteurs

• Immunité humorale (AC)

- L'infection induit des AC neutralisants (VP7-VP4)
- Rôle neutralisants de certains AC anti-VP6 ?
- Protection homotypique & hétérotypique
- Absence de corrélation Ac Neutralisants / Protection

• Rôle essentiel des anticorps intestinaux (IgAs)

Matson JID 1993, Coulson J Clin Mic 1992, Ward JID 1996

• Immunité cellulaire et autres facteurs

- Joue probablement un rôle majeur qui reste à déterminer

Les vaccins rotavirus

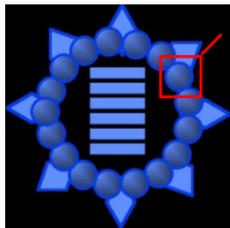
RV réassortant Hu x Animal (simien): Rotashield®

Garder le fond génétique du virus animal « non pathogène »

Introduire les valences antigéniques G1-G4 des virus humains

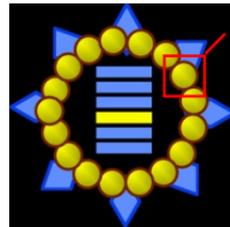
RRV-TV: Rhesus Rotavirus Reassortant Tétravalent Vaccine
dérivé du rotavirus Simien RRV (P[3], G3)
Rotashield® WL

Virus monoréassortants RRV+ gène 9 (VP7) HRV



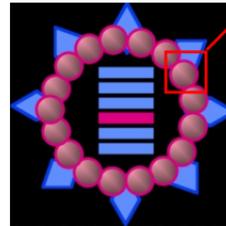
RRV G3

VP7 G3



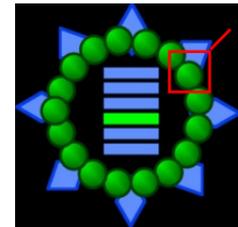
RRV x HRV G1

VP7 G1



RRV x HRV G2

VP7 G2



RRV x HRV G4

VP7 G4

RRV-TV (Rotashield®).... TRISTE FIN

- 70-95% de protection contre les diarrhées sévères
- Août 98 : introduction de la vaccination aux USA

• Mai 99 : arrêt de la vaccination aux USA
Survenue d 'invaginations intestinales aiguës

- 99 cas rapportés 1/9/98 -15/9/99
- 87% après la 1ere dose
- 80% < 1 semaine post vaccination

3 à 7 jours après la 1^{ère} dose: Odd Ratio 27.9

Excess cases: 1/ 10 000 vaccinés



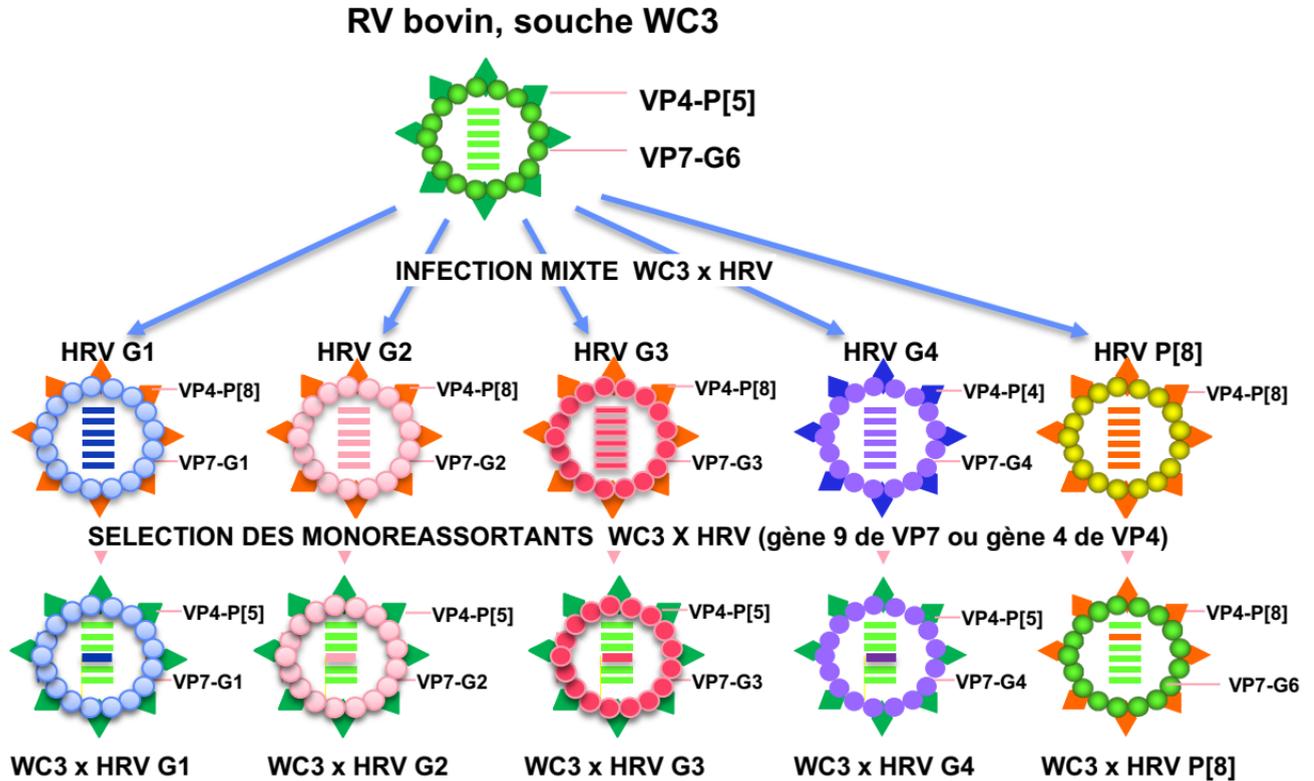
Vaccins RV vivants oraux ayant une AMM

Product	Manufacturer	WHO PQ?	Doses	Composition	Formulation/storage	Presentation
Globally licensed						
Rotarix	GSK	Y	3	G1P[8]	Liquid 2–8 °C for 36 months	One-dose plastic tube Strip of 5- single-dose plastic tubes
RotaTeq	Merck	Y	2	G1, G2, G3, G4, P[8]	Liquid 2–8 °C for 24 months	One-dose plastic tube
Rotavac	Bharat Biologicals	Y	3	G9P[11]	Liquid frozen –20 °C long-term 2–8 °C for 7 months ^a	5-dose or 10-dose glass vial, with dose dropper
ROTASILL	Serum Institute of India	Y	3	G1, G2, G3, G4, G9	Lyophilized < 25 °C for 30 months <40 °C for 18 months ^b	One-dose or two-dose glass vial, with vial of diluent, adapter, and syringe
Nationally licensed						
Rotavin-M1	POLYVAC	N	3	G1P[8]	Liquid frozen –20 °C for 24 months 2–8 °C for 2 months	One-dose vial
Lanzhou Lamb Rotavirus Vaccine	Lanzhou Institute of Biological Products	N	1 annually age 2 months to 3 years	G10P[15]	Liquid	Vial

^aNonfrozen presentation expected in 2020 but not yet prequalified.

^bLiquid presentation expected in 2020 but not yet prequalified.

RotaTeq® Reassortant bovin - humain



Rotateq & Rotarix

- Virus vivants atténués
- Voie orale
- Dès l'âge de 6 semaines

Rotarix® (GSK, Belgique)

Monovalent
RV humain atténué
G1, P [8]

2 doses

Reconstituer avant administration

1^{ere} dose > 6 semaines

2^{eme} dose < (16)-24 semaines

Intervalle 4 semaines

2 et 3 mois de vie

Rotateq® (Merck, USA)

Pentavalent
Réassortant bovin x humain
G1, G2, G3, G4, P [8]

3 doses

Prêt à administrer

6 < 1^{ere} dose < 12 semaines

3^{eme} dose < (22)-32 semaines

Intervalle 4 semaines

2, 3 et 4 mois de vie

ROTAVAC Bharat Biotech, Hyderabad, Inde

Vivant atténué, oral, monovalent liquide congelé contenant la souche vivante de rotavirus 116E isolé de nouveau-nés asymptomatiques en 1986-88 (All India Institute of Medical Sciences, New Delhi) et préparée sur des cellules Vero.

Administré en 3 doses, à 4 semaines d'intervalle,
Dès l'âge de 6 semaines et ne doit pas être administré aux enfants > 8 mois.

Durée de conservation : 5 ans à -20°C jusqu'à la date de péremption et jusqu'à 6 mois entre 5°C ±3°C.

Préqualification de l'OMS en janvier 2018.

ROTASIIIL Serum Institute of India PVT. LTD., Pune, Inde

Thermostable donc stable même à température élevée et ne nécessite donc pas de chaîne du froid.

Réel avantage pour son administration en Afrique subsaharienne (Accès limité à la chaîne du froid).

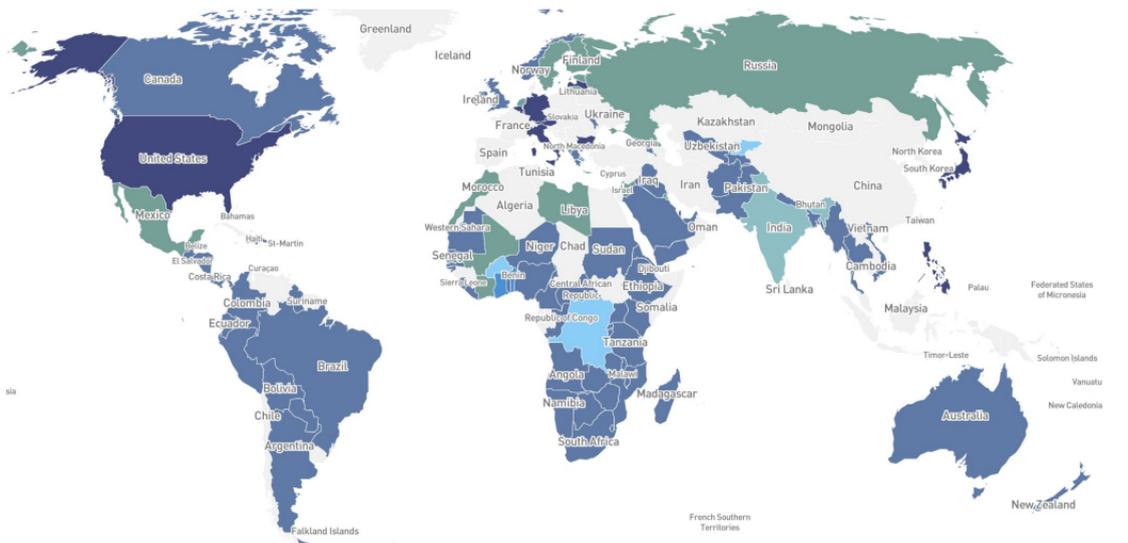
Nécessite aussi moins d'emballages : stockage et transport facilité.

Et surtout, vaccin à coût abordable.

Administré en 3 doses, à 4 semaines d'intervalle,

Dès l'âge de 6 semaines et ne doit pas être administré aux enfants > 8 mois.

➤ Plus d'une **centaine de pays** ont introduit cette vaccination avec de bonnes couvertures vaccinales



	Mondia	avi
■ (RV1) et (RV5)	80	36
■ (RV5)	18	3
■ (RV1) et (RV5)	dix	0
■ (RV1)	3	2
■ (RV5)	3	3
■ (RV1) & (RV5)	1	0

Données 19/01/2022

<https://view-hub.org/map/?set=vaccine-product-current-planned&group=vaccine-introduction&category=rv>

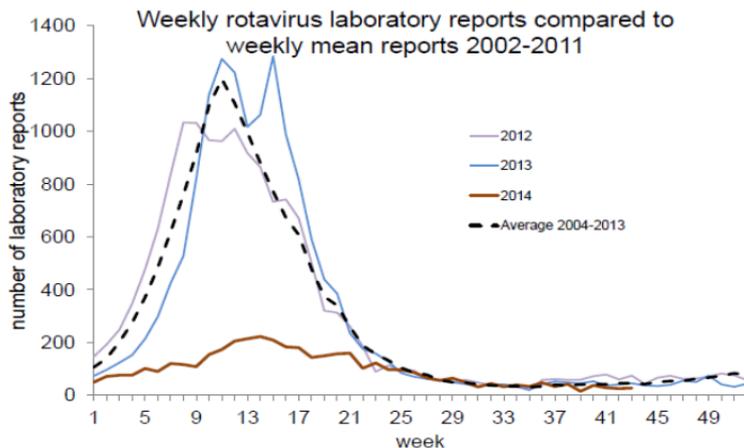
Effectiveness : des dizaines études

Impact majeur dès la 1^{ère} saison épidémique post-introduction

- Vaccination généralisée intégrée dans le calendrier vaccinal UK en juillet 2013
- Taux de couverture vaccinale (chez les enfants ayant eu 25 semaines en février 2014) :
 - 93% pour la 1^{ère} dose
 - 88% pour la 2^{ème} dose



Figure 9: Weekly rotavirus laboratory reports compared to weekly mean reports 2002-2011

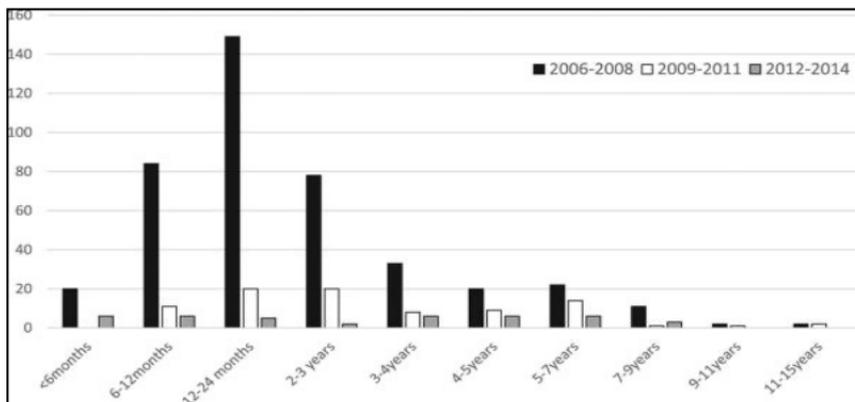
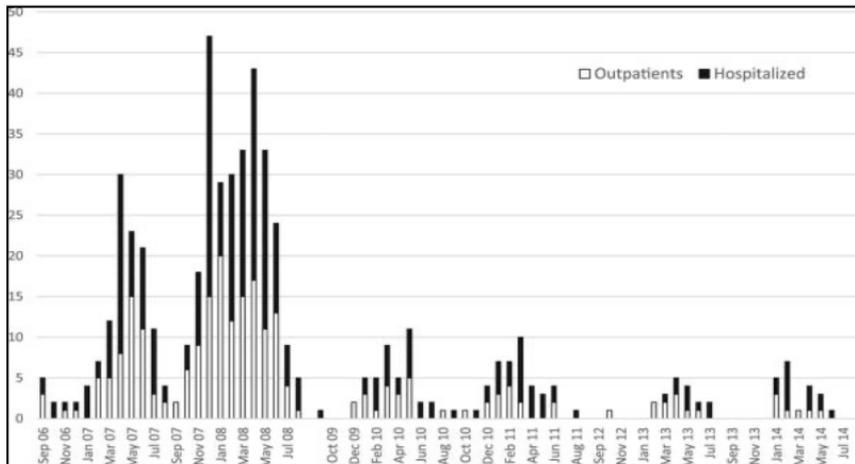


*In order to capture the winter peak of norovirus activity in one season, for reporting purposes, the rotavirus season runs from week 27 in year 1 to week 26 in year2, i.e. week 27 2009 to week 26 2010, July to June

→ Diminution de 70 % du nombre d'infections à rotavirus
dès la 1^{ère} saison épidémique post-introduction

FINLANDE

RVGE cases in pre-NIP seasons 2006 to 2008 and post-NIP seasons 2009 to 2011 and 2012 to 2014.



Age distribution of wild-type RVGE cases in pre-NIP seasons 2006 to 2008 and post-NIP seasons 2009 to 2011 and 2012 to 2014

Decrease of Rotavirus Gastroenteritis to a Low Level Without Resurgence for Five Years After Universal RotaTeq Vaccination in Finland.

Hemming-Harlo, Maria; Markkula, Jukka; Huhti, Leena; Salminen, Marjo; Vesikari, Timo

Pediatric Infectious Disease Journal. 35(12):1304-1308, December 2016.

Reduction in Pediatric Rotavirus-related Hospitalizations After Universal Rotavirus Vaccination in Belgium.

M Raes et al , *Pediatric Infectious Disease Journal*. 30(7):e120-e125, 2011.

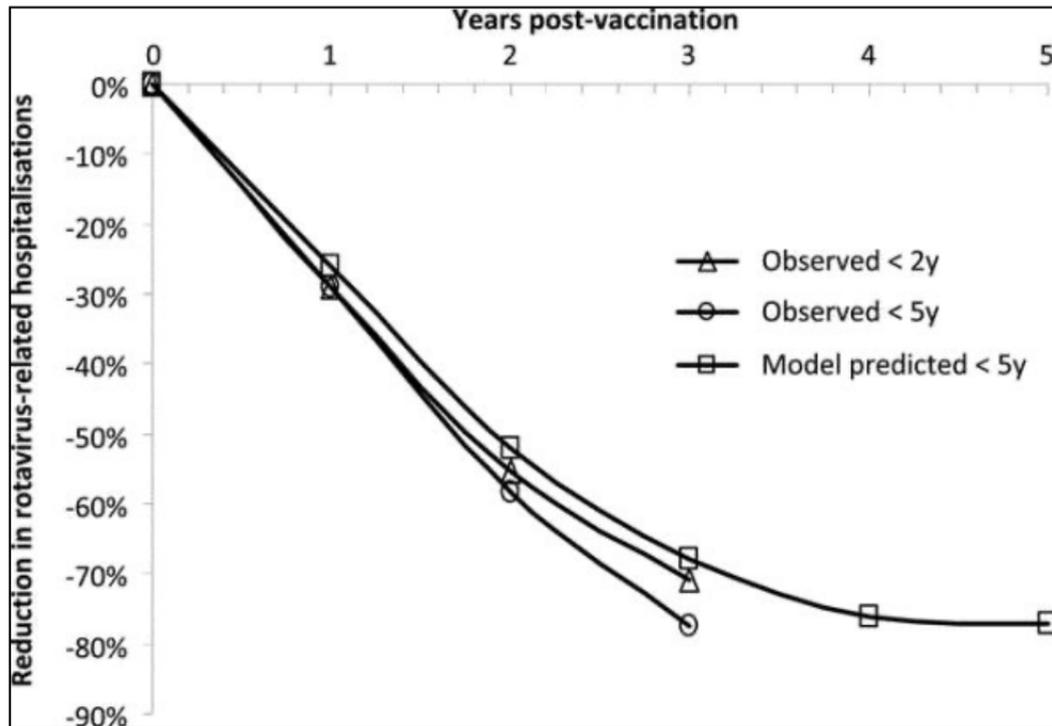
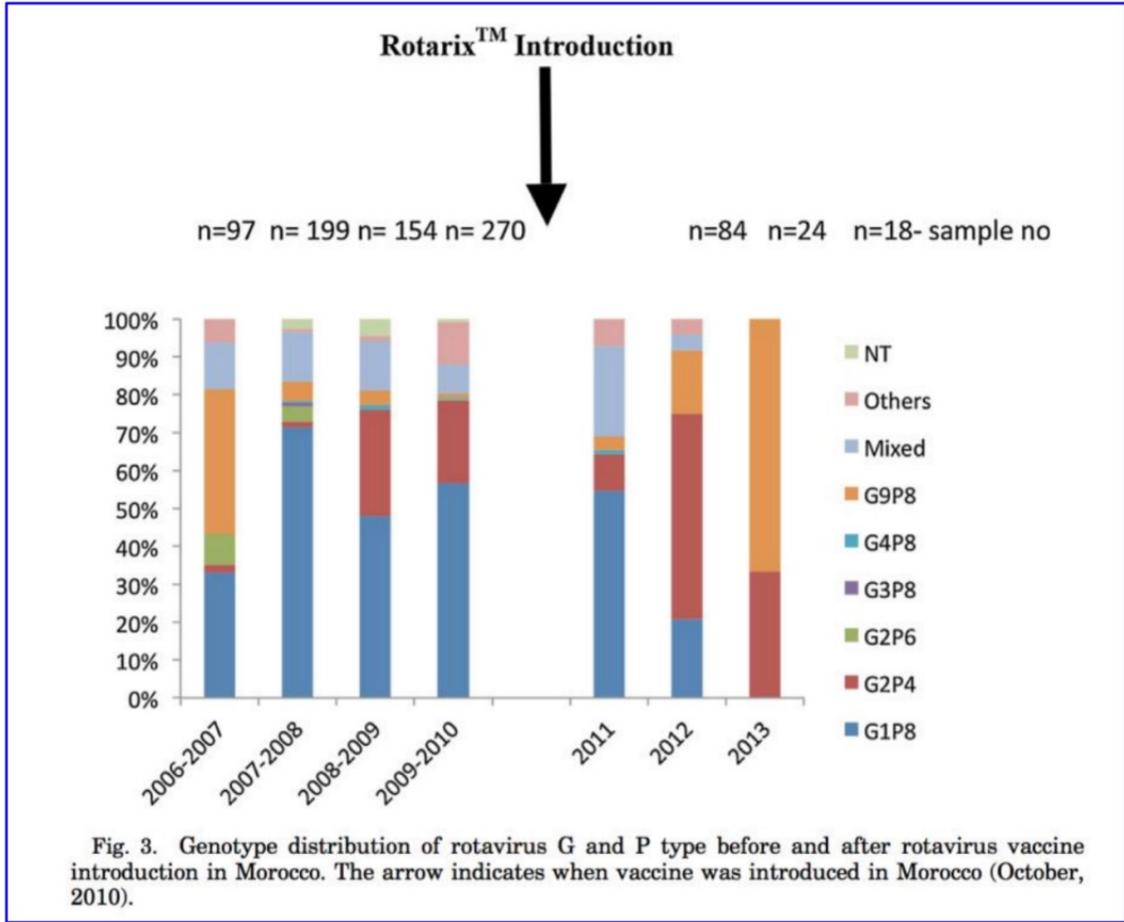


Fig 1 : Épidémiologie des gastro-entérites à rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc durant 1 année de surveillance sentinelle en milieu hospitalier :



Couverture Vaccinale	Réduction des hospitalisations GEA Rota
¹ Belgique > 90 %	>90 %
¹ Espagne 44 %	44,5 %
¹ Grèce 25 %	24,2 %
² France 9,5% (estimation 2015)	10 %

¹N Perez, C Giaquinto, C Du Roure, F Martinon-Torres, V Spoulou, P Van Damme, T Vesikari .Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis* **2014**; 14: 416–25

²A Lamrani, P Tubert-Bitter Pascale, C. Hill, S. Escolano. A benefit–risk analysis of rotavirus vaccination, France, 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(50):pii=17-00041. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.50.17-00041>

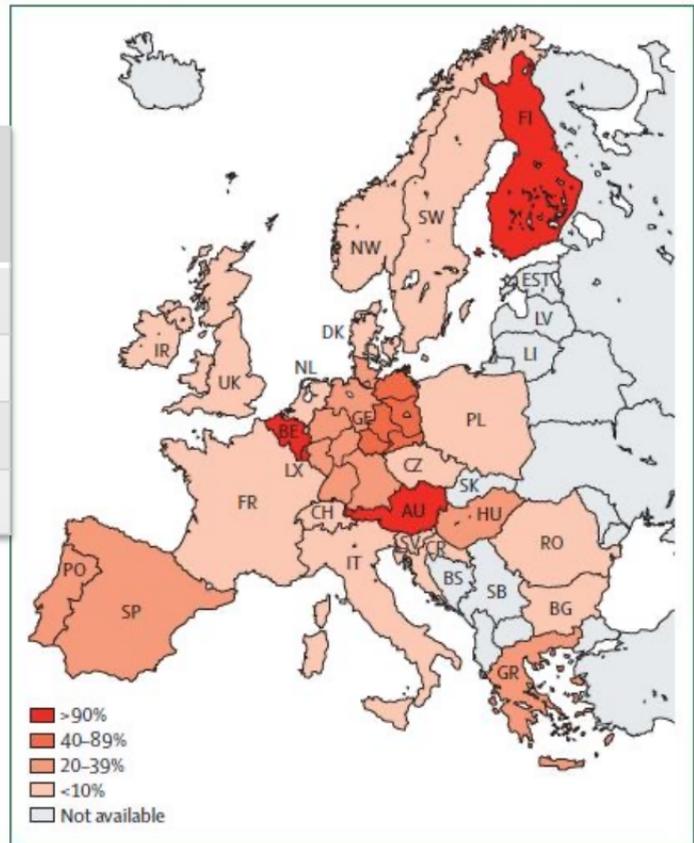


Figure: Estimates of rotavirus vaccination coverage in European countries in 2010 on the basis of the number of vaccines sold



Review

Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014

Emilie Karafillakis^a,  , Sondus Hassounah^a,  , Christina Atchison^b,  

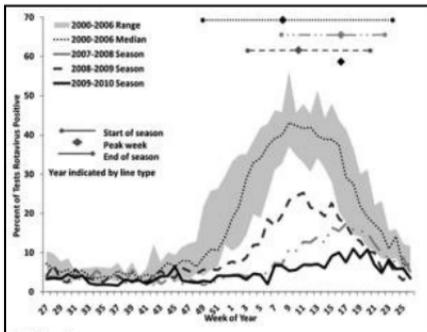
Revue de la littérature: effectiveness et impact de la vaccination RV en Europe après 8 ans

Efficacité de 68% à 98%: similaire aux données d'efficacité issues des essais cliniques randomisés pré-AMM

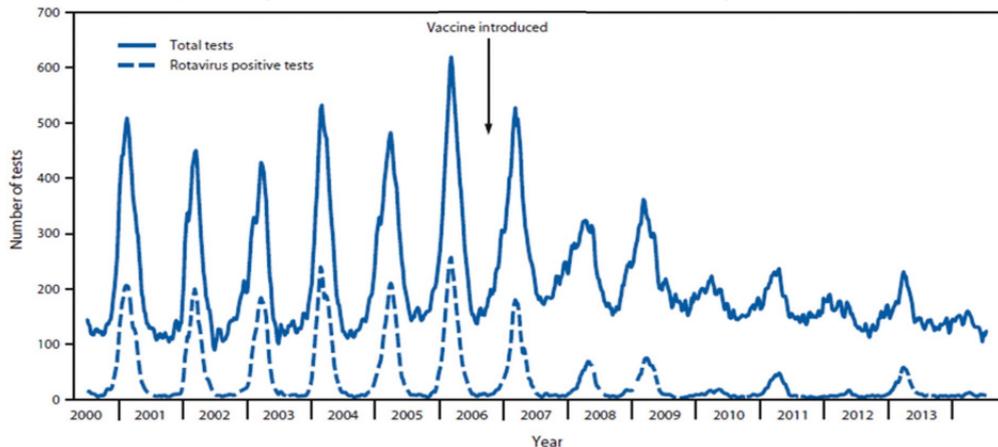
Reduction des hospitalisations pour GEA de 65% à 84%: similaire aux données des études post-AMM réalisées aux USA et en Amérique latine

USA, 2000–2014

Total and positive rotavirus tests, National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System data



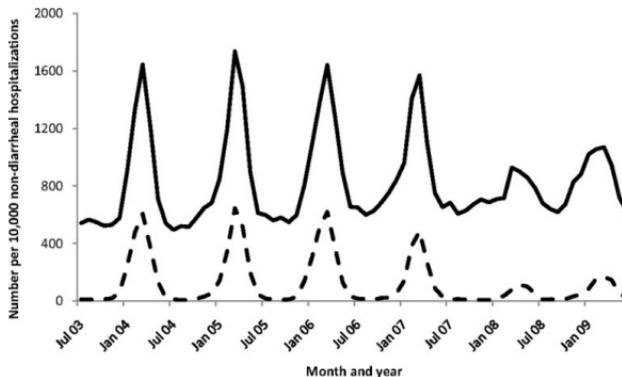
Pediatric Infectious Disease Journal. 2011
30(1) S30-S34.



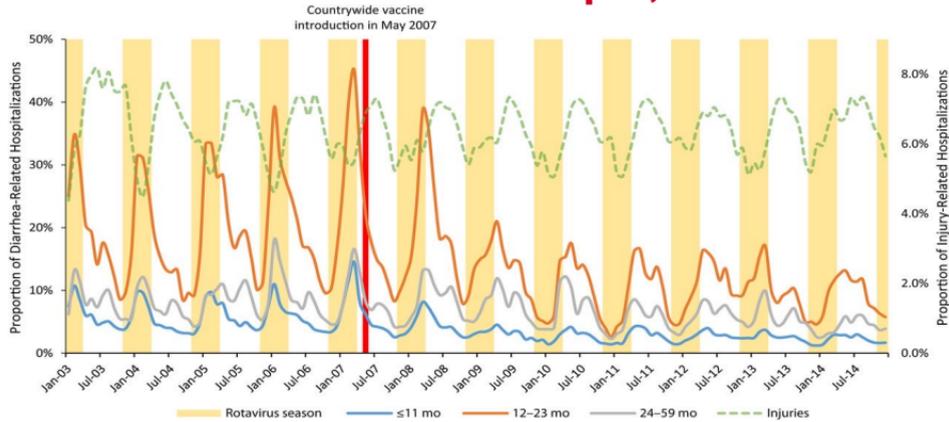
Clinical Microbiology and Infection, Volume 22, Supplement 5, 2016, S128–S135

Number of diarrhea-associated and rotavirus-coded hospitalizations

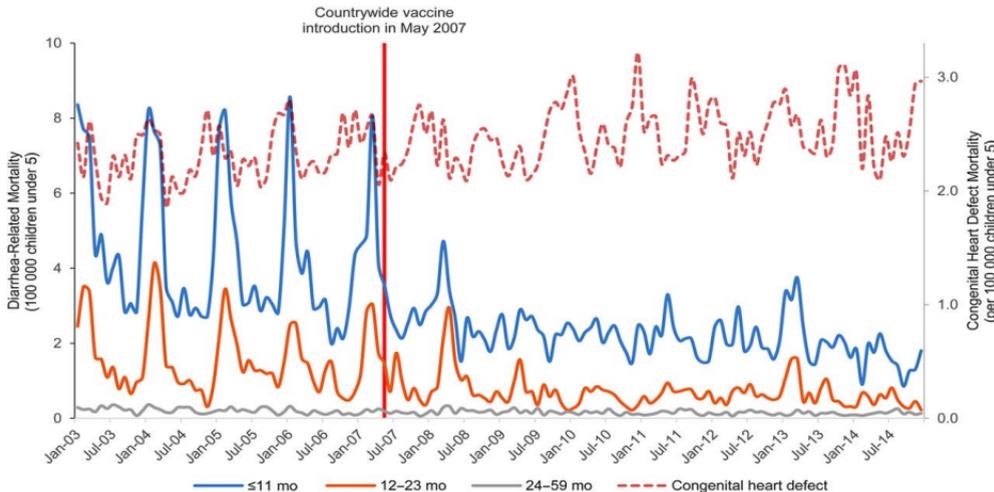
Yen C et al. *Pediatrics* 2011;127:e9-e15



Mexique, 2003–2014



Proportion of diarrhea-related hospitalizations among children aged ≤ 59 months from 2003 through 2014 in Mexico, by age group



Diarrhea-related mortality among children aged ≤ 59 months from 2003 through 2014 in Mexico, by age group

Vaccination RV: Effectiveness

Vaccination universelle des nourrissons contre le rotavirus



Réduction du taux
d'hospitalisation

~ 90%

- Etudes cas-témoins (USA, Belgique, Australie, Finlande)
= 81 % (IC95 : 56-92) chez les < 2 ans avec 1 dose
= 84% (IC95 : 78-88) avec ≥ 2 doses
- Etudes de cohorte (USA, Australie, Israël, France)
= 94 % (IC95 : 81-98)



Réduction des GEARV
nosocomiales

évaluée à **76%**

- USA, Australie
= 76 % (IC95 : 40-91)



Réduction des GEARV
chez les sujets non vaccinés

de **17 à 76%**
(selon les études et les niveaux de couverture vaccinale)

Impact sur la réduction de la mortalité par GEA-RV
évalué dans les pays à plus faible revenus
= 22 à 41 % selon les pays

Efficacité des vaccins anti-rotavirus

Méta-analyse (48 études publiées) sur l'efficacité (dans les études

L'efficacité sur les diarrhées sévères à RV varie selon les régions du monde

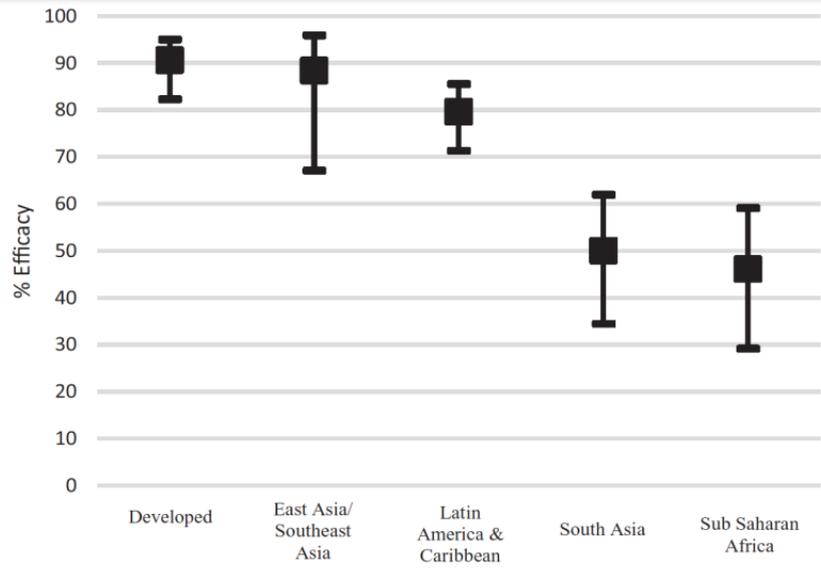
Efficacité

– GE à

– GE sé

– Hospi

– Hospi



.8-98.8)

71.5% (IC95% 53,4-95)

Rotarix

Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (Review)

Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N

- 55 essais – 216 480 sujets
- RV1: 36 essais (119 114 sujets) - RV5: 15 essais (88 934 sujets)

Efficacité vaccinale	RV1 (ROTARIX)			
	Suivi à 1 an		Suivi à 2 ans	
	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité
GEA à RV sévères	84% RR 0.16 (95%CI 0.09-0.26)	63% RR 0.37 (95% CI 0.23-0.60)	82% RR 0.18 (95% CI 0.14-0.23)	35% RR 0.65 (95% CI 0.51-0.83)
GEA sévères toutes causes	41% RR 0.59 (95% CI 0.47-0.74)	27% RR 0.73 (95% CI 0.56-0.95)	37% RR 0.63 (95% CI 0.56-0.71)	17% RR 0.83 (95% CI 0.72-0.96)

Rotateq

Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (Review)

Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N

- 55 essais – 216 480 sujets
- RV1: 36 essais (119 114 sujets) - RV5: 15 essais (88 934 sujets)

Efficacité vaccinale	RV5 (ROTATEQ)			
	Suivi à 1 an		Suivi à 2 ans	
	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité
GEA à RV sévères	92% RR 0.08 (95%CI 0.03-0.22)	57% RR 0.43 (95% CI 0.29-0.62)	82% RR 0.18 (95% CI 0.08-0.39)	41% RR 0.59 (95% CI 0.43-0.82)
GEA sévères toutes causes		20% RR 0.80 (95% CI 0.58-1.11) Non significatif		15% RR 0.85 (95% CI 0.75-0.98)

Rotavac

Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (Review)

Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N

- Rotavac: 4 essais (8432 participants)
- Pas d'essai randomisé contrôlé dans pays à faible mortalité infantile

ROTAVAC / Données étude en INDE

Efficacité vaccinale	Suivi à 1 an		Suivi à 2 ans	
	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité
GEA à RV sévères		57% RR 0.43 (95% CI 0.30-0.60)		54% RR 0.46 (95% CI 0.35-0.60)
GEA sévères toutes causes				16% RR 0.84 (95% CI 0.7A-0.98)

Rotasiil

Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (Review)

Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N

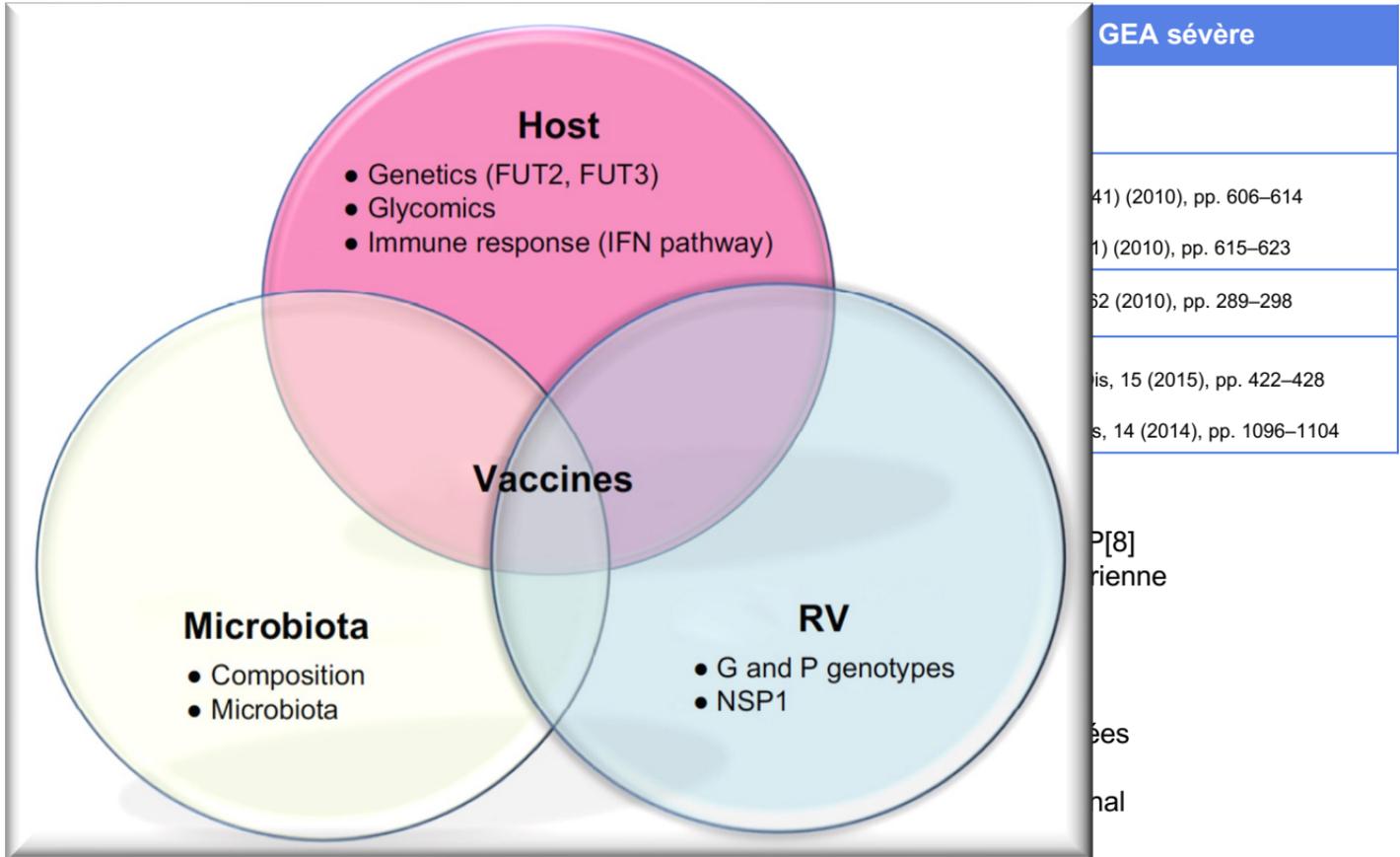
- Rotasiil: 11 008 participants, 2 essais
- Pas d'essai randomisé contrôlé dans pays à faible mortalité infantile

ROTASIIL / Données étude en INDE

Efficacité vaccinale	Suivi à 1 an		Suivi à 2 ans	
	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité	Pays faible mortalité	Pays forte mortalité
GEA à RV sévères		48 % RR 0.52 (95% CI 0.30-0.60)		44 %
GEA sévères toutes causes		Pas de différence		Pas de différence

Etude Niger EV contre formes sévères de GEA : 60,3% après 1 an et de 54,7% après 2 ans.
Isanaka S et al Plos Medicine 2021

Effacité moindre du Vaccin en PVD Afrique / Asie

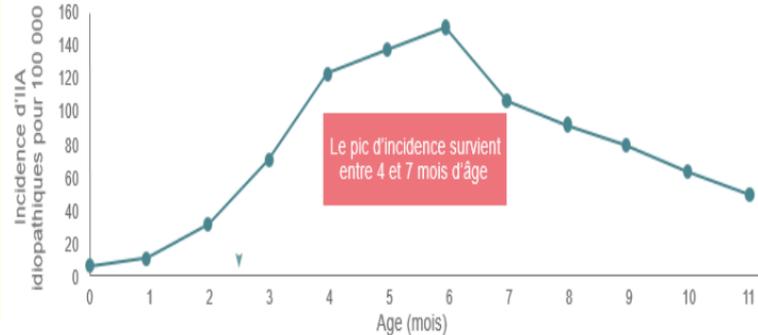


Rotavirus et invaginations intestinales aiguës (IIA) (1)

- ❑ IIA responsable d'une occlusion et d'une ischémie, voire d'une nécrose et d'une perforation intestinale.
- ❑ Urgence diagnostique et thérapeutique, Pronostic fonction de la précocité de prise en charge.
- ❑ IIA « spontanées » (hors vaccination), le plus souvent avant l'âge de 24 mois, avec un pic d'incidence autour de 6 mois
- ❑ Idiopathique chez 90% des nourrissons, mais peut survenir dans un contexte de virose avec adénolymphite mésentérique et hyperpéristaltisme localisé.

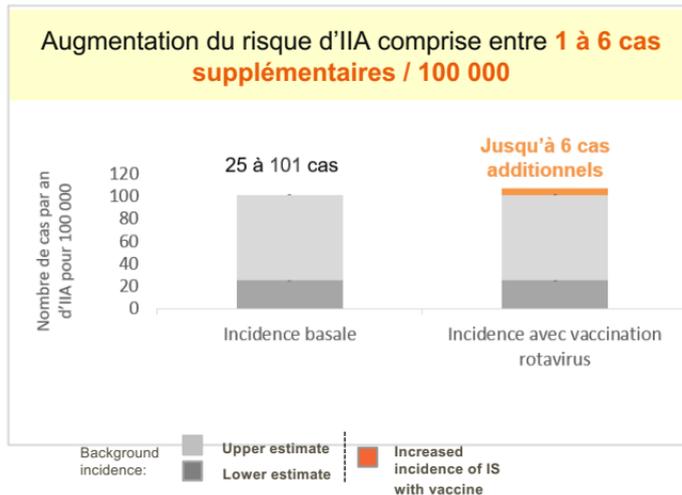


IIA naturelles : Incidence annuelle chez les <1 an de 74/ 100 000 nourrissons

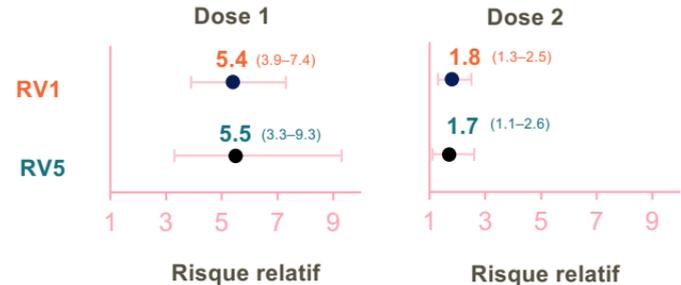


Rotavirus et invaginations intestinales aiguës (IIA) (2)

- La vaccination contre les RV est associée à une augmentation, **très rare et transitoire**, du risque d'IIA.
- Ce risque est aujourd'hui bien connu et quantifié :



Augmentation **transitoire** du risque d'IIA **3 à 7 jours post-dose 1**, supérieure à celle observée post-dose 2 (**effet de classe**)⁴



Pourquoi ce risque d'IIA ne remet pas en cause l'intérêt la vaccination contre le rotavirus? (2)

L'incidence globale des IIA n'a augmenté dans aucun pays ayant implémenté la vaccination

1 y After RV vaccination

RV1			
Li et al, ¹³ 2014	1/1666	1/1667	1.00 (0.06-15.98)
Madhi al, ¹⁴ 2010	1/3298	0/1641	1.49 (0.06-36.63)
Ruiz-Palacios et al, ¹⁶ 2006	9/31 673	16/31 552	0.56 (0.25-1.27)
Tregnaghi et al, ¹⁹ 2011	4/4376	2/2192	1.00 (0.18-5.47)
Vesikari et al, ²⁰ 2007	1/2646	0/1348	1.53 (0.06-37.51)
Subtotal (heterogeneity: $Q=0.96$, $P=.92$, $I^2=0\%$; effect: $z=1.06$, $P=.29$)			0.70 (0.36-1.36)

RV5			
Mo et al, ²⁶ 2017	2/2015	0/2019	5.01 (0.24-104.29)
Vesikari et al, ²⁹ 2007	12/34 644	15/34 630	0.80 (0.37-1.71)
Zaman et al, ³⁰ 2010	0/1018	1/1018	0.33 (0.01-8.17)
Subtotal (heterogeneity: $Q=1.68$, $P=.43$, $I^2=0\%$; effect: $z=0.35$, $P=.72$)			0.88 (0.44-1.77)

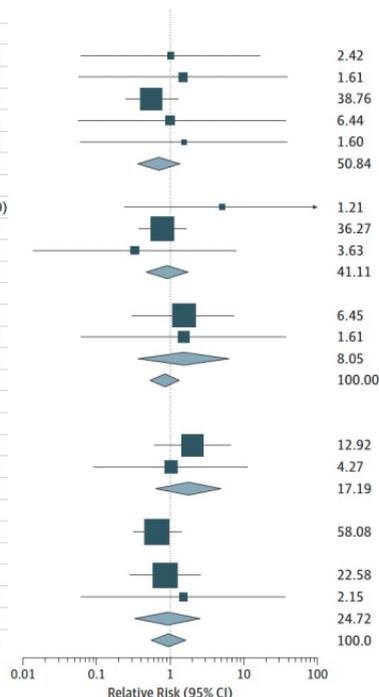
Others			
Bhandari et al, ³¹ 2014	6/4532	2/2267	1.50 (0.30-7.43)
Bines et al, ³³ 2018	1/1091	0/549	1.51 (0.06-37.03)
Subtotal (heterogeneity: $Q=0.00$, $P>.99$, $I^2=0\%$; effect: $z=0.56$, $P=.58$)			1.50 (0.36-6.28)
Overall (heterogeneity: $Q=3.56$, $P=.94$, $I^2=0\%$; effect: $z=0.76$, $P=.45$)			0.84 (0.53-1.32)

2 y After RV vaccination

RV1			
Phua et al, ¹⁵ 2009	8/5359	4/5349	2.00 (0.60-6.63)
Vesikari et al, ³ 2007	2/2646	1/1348	1.02 (0.09-11.23)
Subtotal (heterogeneity: $Q=0.24$, $P=.62$, $I^2=0\%$; effect: $z=1.03$, $P=.30$)			1.75 (0.61-5.08)

RV5			
Vesikari et al, ²⁹ 2006	12/34 644	18/34 630	0.67 (0.32-1.38)

Others			
Kulkarni et al, ² 2017	6/3749	7/3751	0.86 (0.29-2.55)
Bines et al, ³³ 2018	1/1091	0/549	1.51 (0.06-37.03)
Subtotal (heterogeneity: $Q=0.11$, $P=.74$, $I^2=0\%$; effect: $z=0.17$, $P=.86$)			0.91 (0.33-2.55)
Overall (heterogeneity: $Q=2.46$, $P=.65$, $I^2=0\%$; effect: $z=0.34$, $P=.73$)			0.91 (0.55-1.52)



Pourquoi ce risque d'IIA ne remet pas en cause l'intérêt la vaccination contre le rotavirus? (3)

L'incidence globale des IIA a même diminué significativement et de façon persistante dans certains pays comme le Royaume Uni (RR=0,86, IC₉₅ : 0,80-0,93) (p < 0,001)(chez les 0-36 mois).



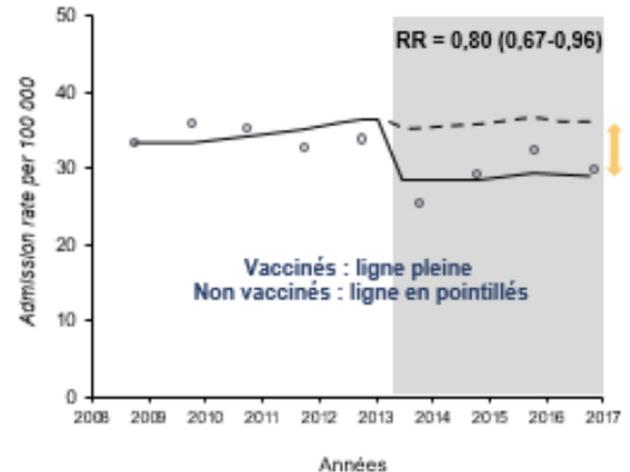
Aucune différence de gravité entre IIA post vaccinales et spontanées.

L'infection naturelle à rotavirus augmenterait également le risque d'IIA

- ❖ Pour les vaccins vivants, aucun effet indésirable des vaccins ne diffère des manifestations de la maladie
- ❖ Une étude récente montre que le risque d'IIA est multiplié par 11 (OR 11.55, 95%CI: 3.23, 41.23) au décours d'une gastro-entérite plaçant pour un rôle éventuel du rotavirus. Le lien avec une éventuelle infection à rotavirus n'a pas été formellement identifié, mais semble possible et suggéré par certaines études.

Restivo et al. Expert review in vaccines 2018;17:1131

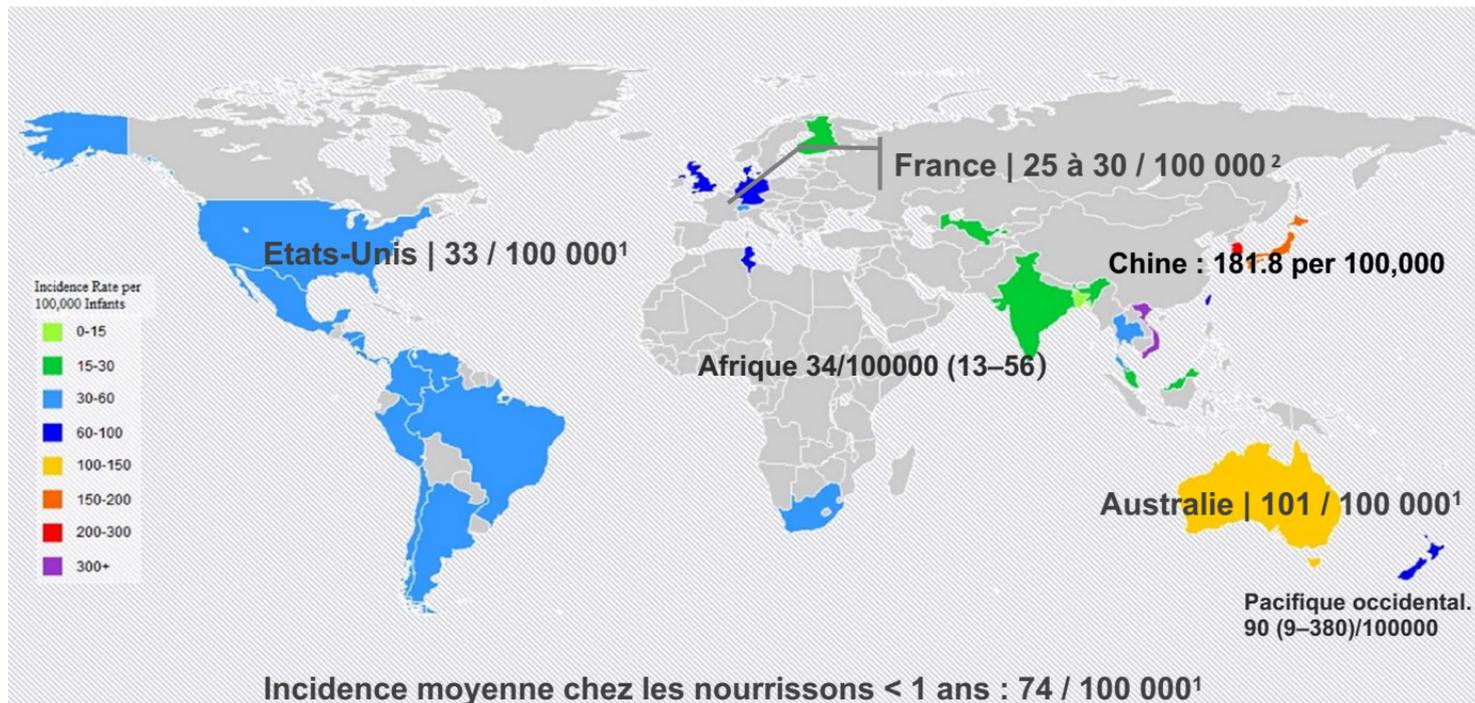
European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC; 2017



Time trend in intussusception admission rate per 100,000 person-years in the 0–12 months age group in England between 2008/09–2017/18 inclusive

Mc Geogh Vaccine 2020;38(35):5618-5626.

Des incidences d'invaginations intestinales aiguës (IIA) ≠ dans le Monde



1. Jiang J. et al. Childhood Intussusception: A Literature Review. 2013. PLoS ONE 8(7): e68482. doi:10.1371/journal.pone.0068482.

2. Rapport du HCSP - Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus - 29 novembre 2013.

3. Andrew D Clark, et al. International Journal of Epidemiology, Volume 48, Issue 4, August 2019, 1316-1326,

Rapport Bénéfice/Risque

Décès

1

IIA / GEARV

71



88



Hospitalisations

1

IIA / GEARV

1093

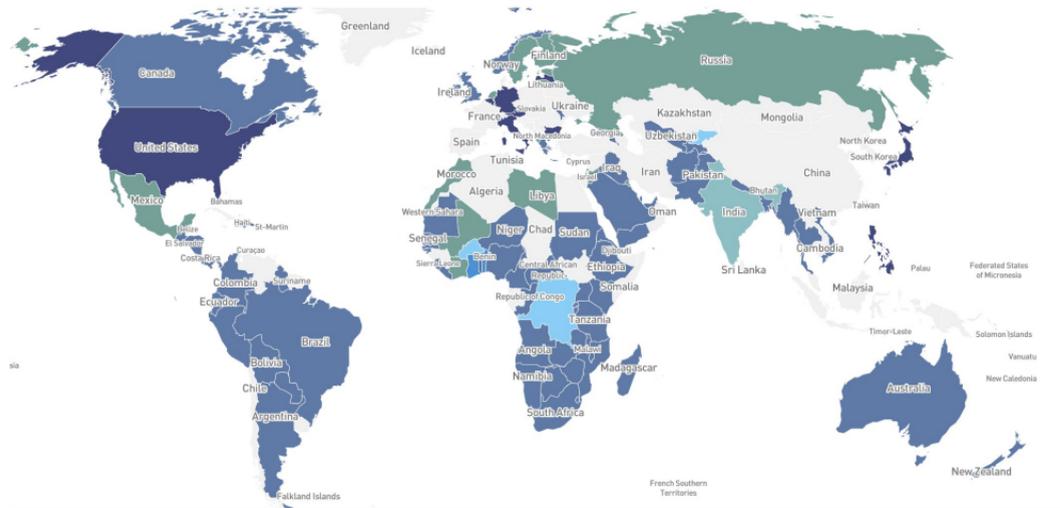


375



POURQUOI CE RISQUE D'IIA NE REMET PAS EN CAUSE L'INTÉRÊT DE LA VACCINATION CONTRE LE ROTAVIRUS ?

- >100 pays ont introduit cette vaccination avec de bonnes couvertures vaccinales
- AUCUN PAYS N'A ARRÊTÉ SON PROGRAMME DE VACCINATION CONFIRMANT QUE LE RISQUE D'IIA ÉTAIT FAIBLE



	Mondia	avi
(RV1) et (RV5)	80	36
(RV5)	18	3
(RV1) et (RV5)	dix	0
(RV1)	3	2
(RV5)	3	3
(RV1) & (RV5)	1	0

Données 19/01/2022

<https://view-hub.org/map/?set=vaccine-product-current-planned&group=vaccine-introduction&category=rv>

Au regard de l'impact de la vaccination sur le fardeau de la maladie, aucun pays ayant introduit la vaccination contre les rotavirus n'a remis en cause sa balance bénéfique/risque



1. Avis du HCSP relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus – 29 novembre 2013.

2. Relevé épidémiologique hebdomadaire - No. 7, 2014, 89, 53–60

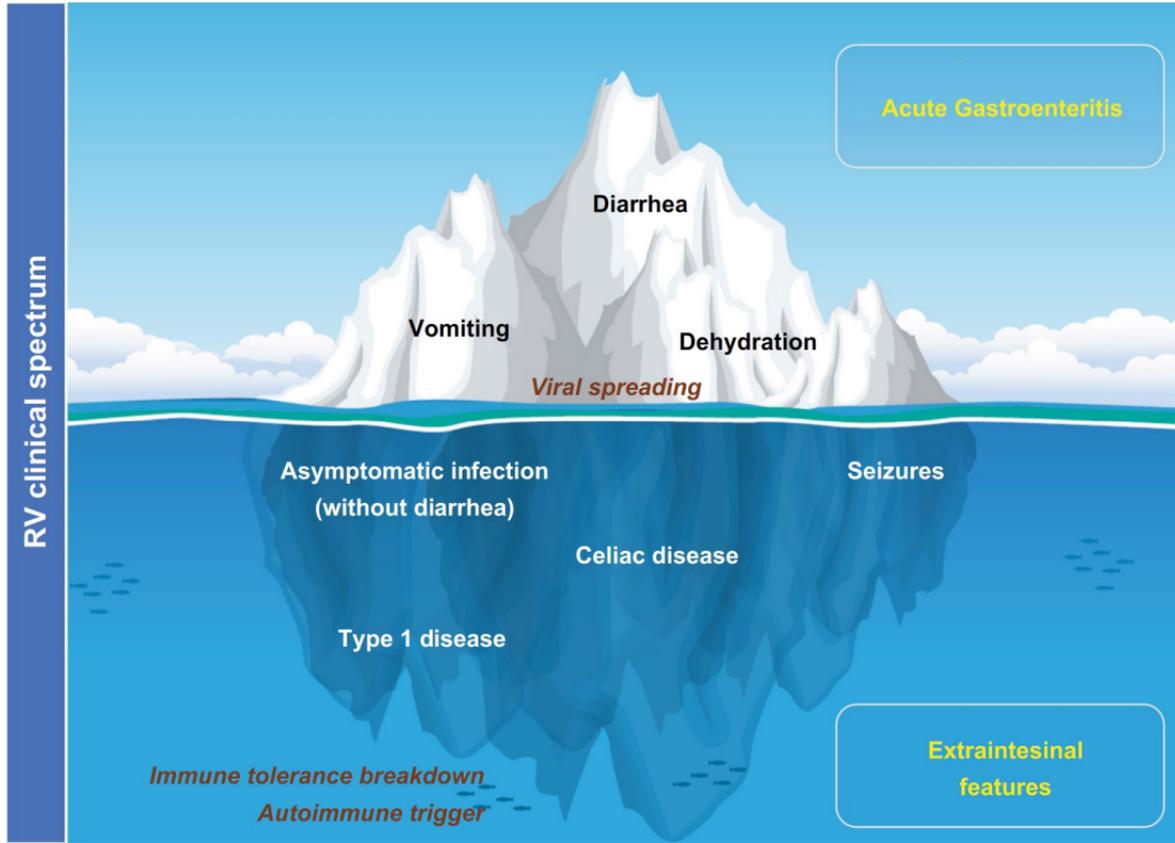
<http://sites.path.org/rotavirusvaccine/about-rotavirus/rotavirus-vaccines/#WHO-rec>

Vaccins rotavirus

Des effets collatéraux positifs ?



Les vaccins RV pourraient-il prévenir d'autres maladies?



Vaccin Rotavirus et convulsions

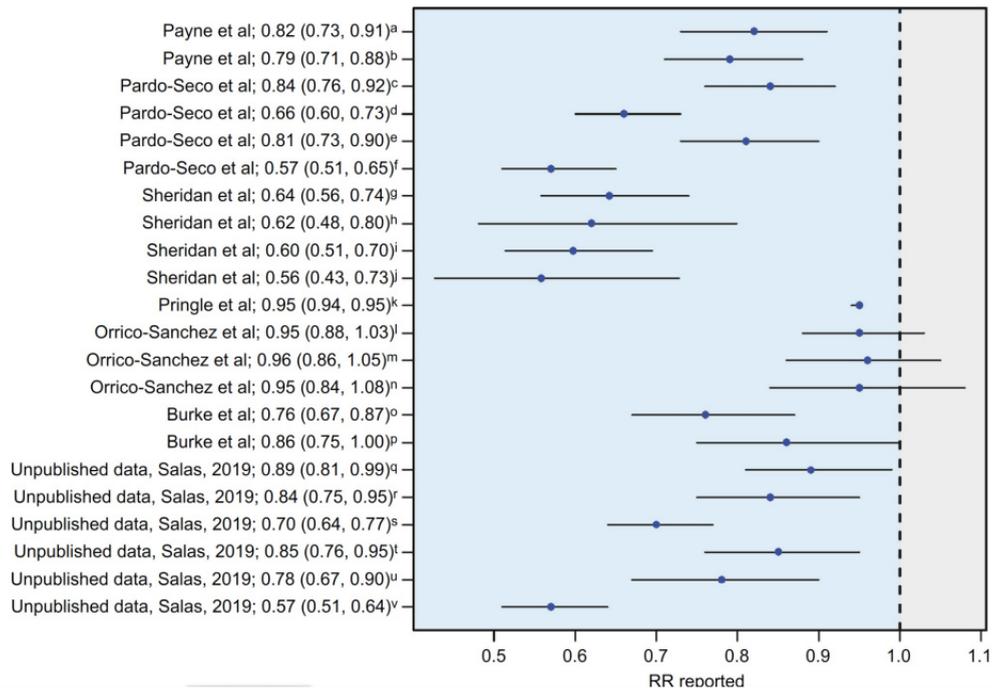
- Convulsions chez les enfants avec infection à RV: jusqu'à 7% des cas
 - Liées à
 - » Fièvre (CF)
 - » Effet direct du RV sur le SNC (RV+ dans sang, LCR)
 - » Neurotoxicité indirecte (via entérotoxine NSP4, NO?)
 - Parfois sans symptômes gastro-intestinaux

- 5 études: diminution des taux de CS aux URG et / ou hospitalisations pour convulsion depuis l'introduction de la vaccination généralisée (USA, Australie, Espagne)

Vaccin Rotavirus et convulsions

	Pays	Type d'étude	Nb	Type vaccin	Critère jugement	Résultat
Payne CID 2014		Etude cohorte rétrospective VSD	186 502 vaccinés 64 099 non vaccinés	> 99% RV5	CS aux URG ou hospi pour convulsion dans l'année suivant la vaccination	RR = 0,79 (0,71-0,87)
Burke CID 2018		Etude cohorte 1,8 M Base de données assurance 2950 convulsions	Totalement ou partiellement vaccinés vs non vaccinés	86% RV5	Hospitalisation pour convulsion dans les 5 ans suivant la vaccination	RR = 0,76 (0,67-0,87) pour schéma complet
Sheridan JPIDS 2014		Données de santé et Registre des vaccinations	2211 CS aux URG pour CF et 635 H pour CF	RV5	EV du schéma vaccinal complet sur CS aux URG et H pour CF dans les 2 ans après vaccination	EV URG = 36% (26-44,2) EV hospi = 38% (20,1-51,9)
Pringle JID 2018		Codage hospitalisations pour convulsions (Code ICD-9-CM) Time-series analysis	962 899 convulsions de 2000 à 2013	RV5	H pour convulsion chez <5 ans avant (2000-2006) vs après (2008-2013)	Baisse du taux annuel d'H chez <5 ans de 4%
Pardo-Seco PID 2015		Codage hospitalisations pour convulsions (Code ICD-9-CM)	6149 H pour convulsion chez <5 ans de 2003 à 2013	RV1 et RV5	TH pour convulsion chez <5 ans avant (2003-2006) vs après l'intro de vaccination RV	2010: EV = 34% (27,3-40%)

Vaccin Rotavirus et convulsions



Des bénéfiques à long terme... au-delà de l'intestin (3)

❖ Diabète de type 1:



✓ Diminution de l'incidence des cas de diabète de Type 1 de **14% (IRR= 0.86 [IC95%: 0.74–0.99]**; p=0.04) chez les enfants âgés de 0 à 4 ans après l'introduction de la vaccination rotavirus dans le calendrier vaccinal en Australie en 2007 (période de l'étude 2000-2015)



Perrett, K. P., Jachno, K., Nolan, T. M. & Harrison, L. C. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. JAMA Pediatr. 173, 280–282 (2019).

✓ Diminution du risque de diabète de Type 1 de **33% (IC95% : 17-46)** aux Etats-Unis dans une cohorte menée de 2001 à 2017 chez les enfants nés entre 2006 et 2011 complètement vaccinés contre les rotavirus par rapport aux non vaccinés.

Mary A M Rogers Sci Rep 2019 Jun 13;9(1):7727



❖ Maladie cœliaque : Réduction significative de l'incidence chez les complètement vaccinés en Finlande. (**1.11%** [IC95%: : 0.78%–1.6%] dans le groupe placebo vs **0,6%** [IC95%: : 0.38%–0.93%] dans le groupe vacciné; p = 0.027).

Hemming-Harlow, M., Lähdeaho, M. L., Mäki, M., & Vesikari, T. (2019). Rotavirus vaccination does not increase type 1 diabetes and may decrease celiac disease in children and adolescents. The Pediatric infectious disease journal, 38(5), 539-541.