

10^{ème} congrès SOMIPEV

2-4 décembre 2022

Les diarrhées aiguës infectieuses : de l'épidémiologie à la prévention.

Prévention vaccinale

Emmanuel Grimprel

Paris



Hôpital
Armand-Trousseau
AP-HP



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

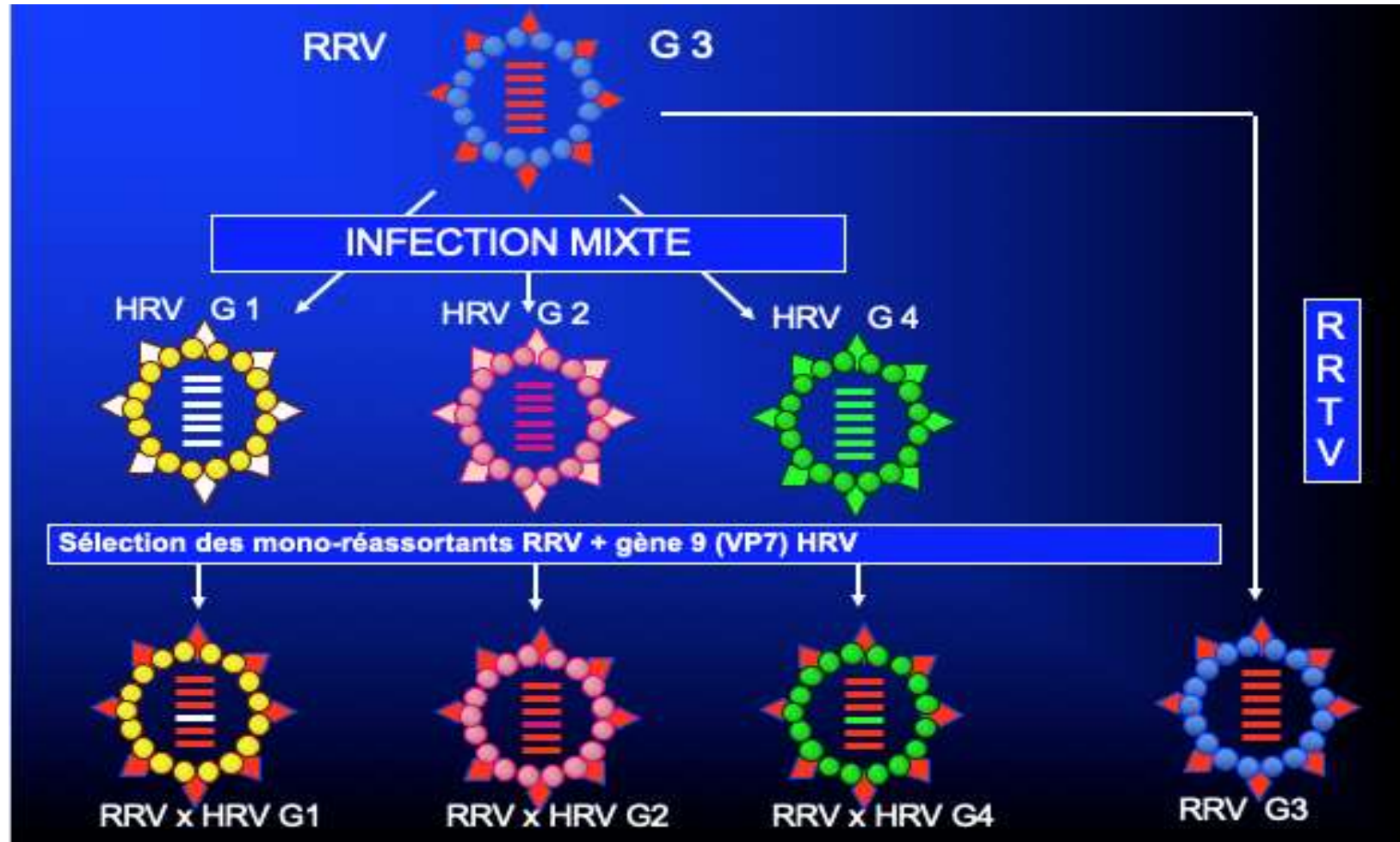
Pr. Emmanuel Grimprel

Sorbonne Université, Paris, France

CHU Armand-Trousseau, APHP, Paris, France

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) consultable sur :
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>
- Membre de la Commission Technique des Vaccinations (HAS)

RotaShield[®] : vaccin atténué oral, virus non pathogènes réassortants G1-2-3-4



RotaShield[®] : premier vaccin commercialisé aux USA

- Août 1998 : autorisation FDA
- Octobre 1998 : recommandation ACIP : vaccination universelle du nourrisson
- Première saison 1998-99 : 15 cas rapportés d'IIA par le VAERS
- Juillet 1999 : arrêt de distribution par Wyeth et suspension d'autorisation par FDA
- Octobre 1999 : suppression de la recommandation ACIP, vaccin retiré du marché par Wyeth

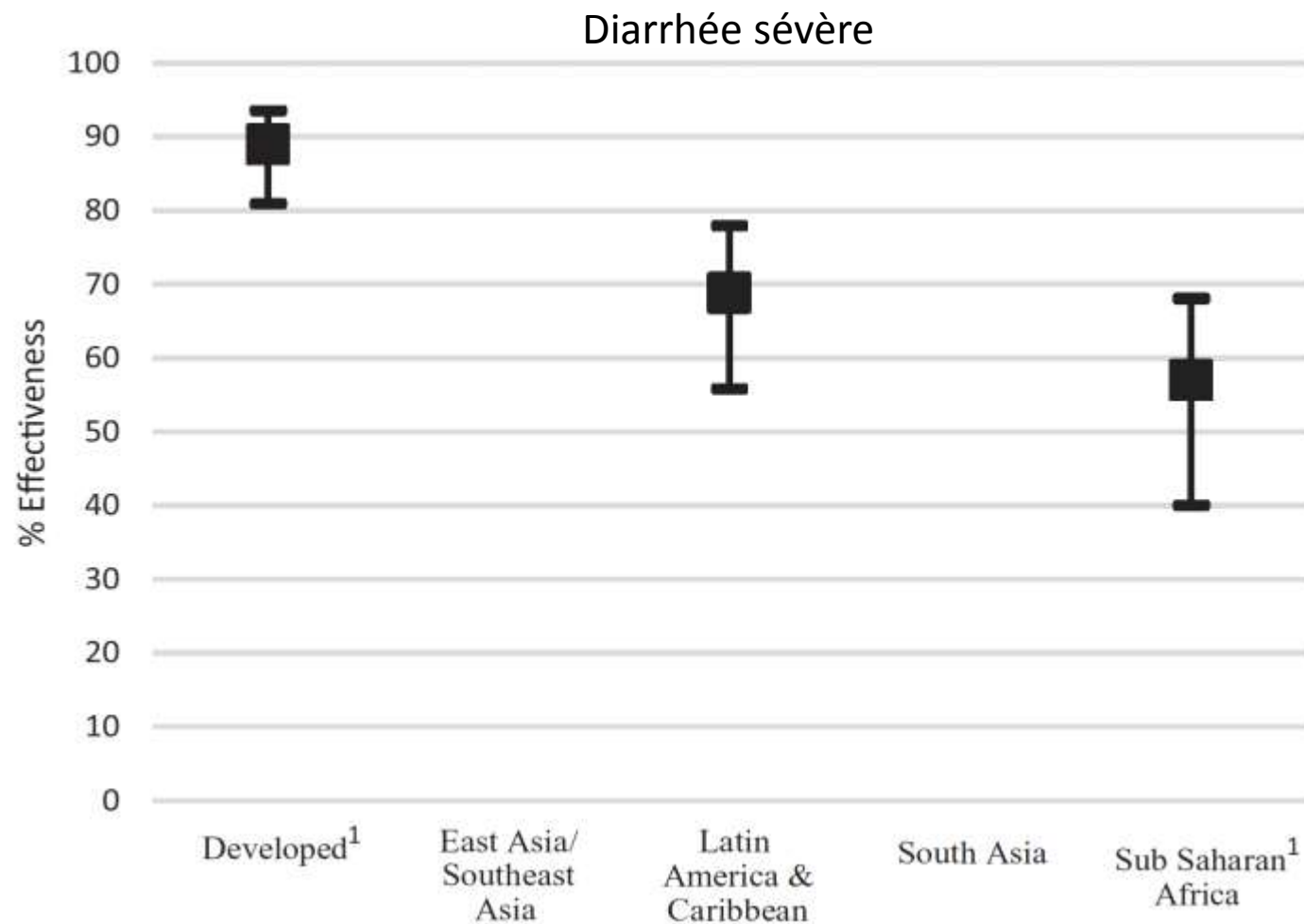
Vaccins Rotavirus actuels

RotaShield® Wyeth Lederle	Rotarix® GSK	RotaTeq® Merck
Tetravalent réassortant	Monovalent (RV1) RIX4414	Pentavalent (RV5) réassortant HBRV
Souche simienne G3 et réassortiment humain pour G1, G2 et G4	Souche Humaine G1 + épitopes neutralisants communs G1, G3, G4, et G9	Souche Bovine WC3 + réassortiment Humain G1, G2, G3, G4 + P1A
Oral 3 doses	Oral 2 doses	Oral 3 doses
4 10 ⁵ ffu	10 ^{6.5} ffu	10 ⁷ ffu

Efficacité en vie réelle (méta-analyses)

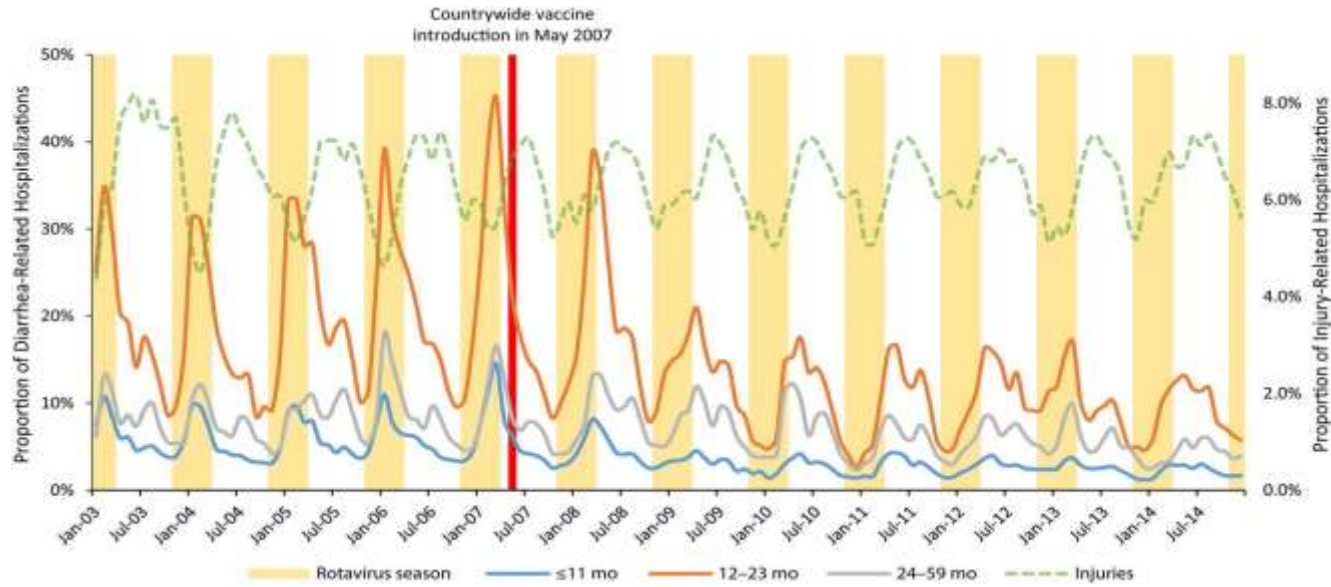
- GEA-RV sévères
- **Cochrane Library de Bergman *et al.* 2021**, pays à faible mortalité :
 - Nourrissons <1 an
 - Rotarix® 93% (RR = 0.07, IC 95% : 0.03-0.18, 14 976 sujets)
 - RotaTeq® 97% (RR = 0.03, IC 95% : 0.01-0.11, 5 442 sujets)
 - Nourrissons suivis jusqu'à 2 ans
 - Rotarix® 90% (RR=0.10, IC95% : 0.07-0.14, 18 145 sujets)
 - RotaTeq® 96% (RR=0.04, IC95% : 0.01-0.11, 5 442 sujets)
- Hospitalisations GEARV
- **Karafillakis *et al.* 2015**
 - 65% à 84%
- GEA toutes sévérités
- **Jonesteller *et al.* 2017**, et **Lamberti *et al.* 2016** :
 - EV avec modèle à effets aléatoires :
 - Rotarix® 82% (IC 95% : 72-88)
 - RotaTeq® 86% (IC 95% : 82-89)
 - EV médiane :
 - Rotarix® 84% (étendue 19-97)
 - RotaTeq® 90% (étendue 63-100)

Efficacité en vie réelle (méta-analyses)

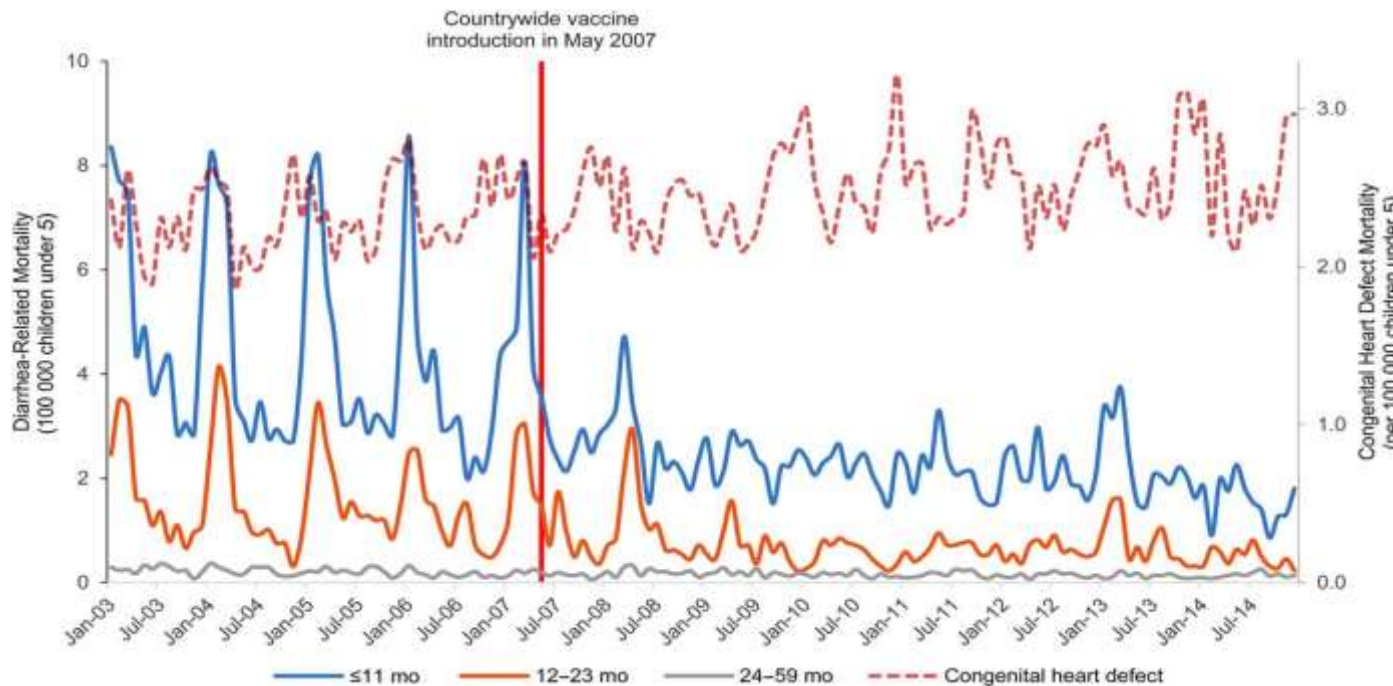


Lamberti et al. 2016

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

Efficacité des vaccins rotavirus par quartile de mortalité et par pays

WHO Mortalité	Mortalité <5 ans	Efficacité vaccinale (estimations)	Pays étudiés
Élevée	25% les plus élevées	50-64%	Ghana, Kenya, Malawi, Mali
Moyenne	25% suivants	46-72%	Bangladesh, Afrique du Sud
	25% suivants	72-85%	Vietnam, Amériques
Basse	25% les plus bas	85-100%	Amériques, Europe, Pacifique ouest

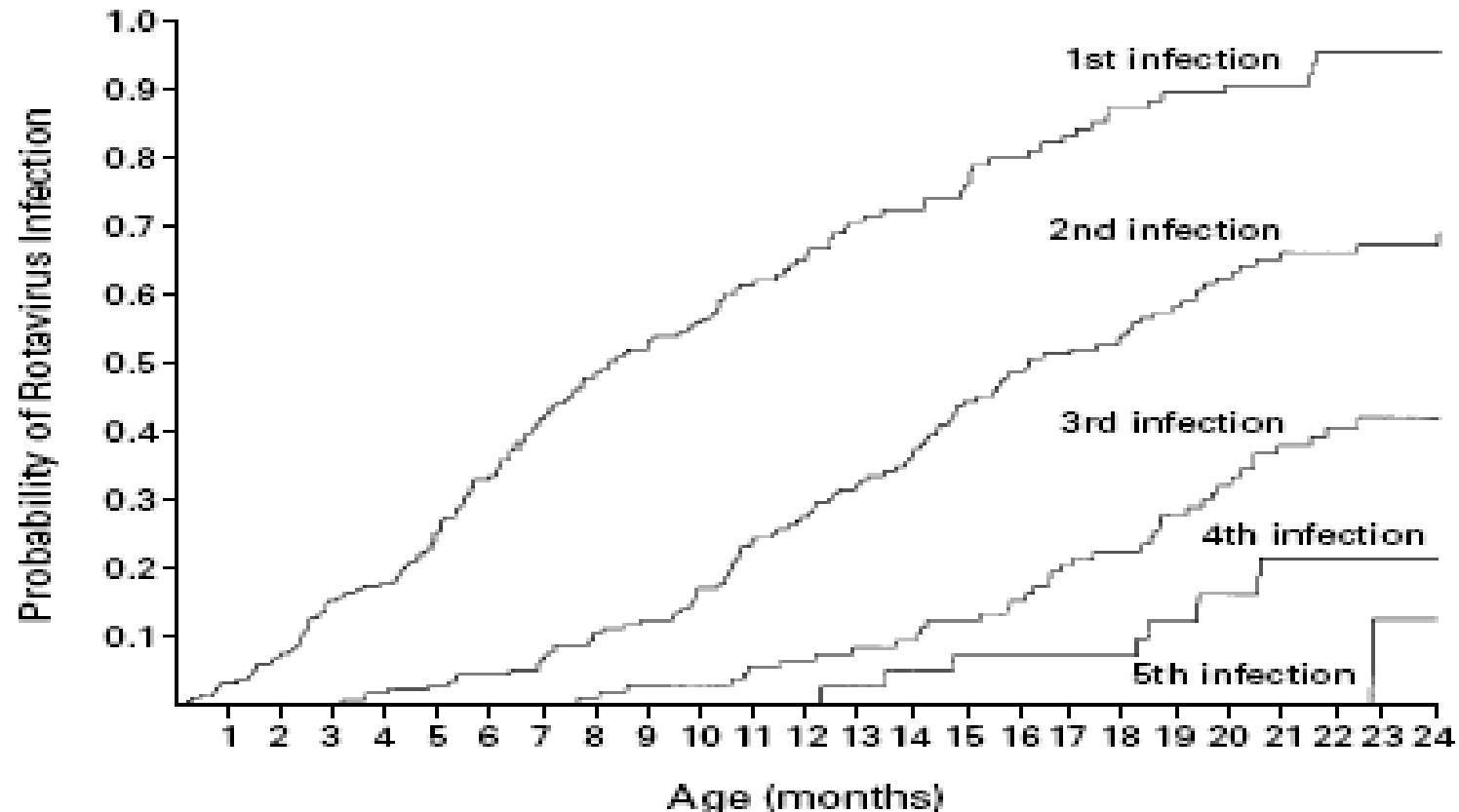
Effacité après une seule dose

- Rotarix® (*Vesikari et al. Lancet 2007*)
 - GEARV toutes sévérités : 87.3% (95% CI 80.3–92.0)
 - GEARV sévères : 96.0% (95% CI 90.2–98.8)
- RotaTeq® (*Dennehy et al Hum Vaccine 2021*)
 - GEARV hospitalisées : 100% (95% CI 72-100%)
 - GEARV urgences : 82% (95% CI 39-97%)

Vaccine effectiveness against RVGE hospitalisations and outpatient visits, and laboratory-confirmed rotavirus infections, Europe.

Country	VE for at least 1 dose of vaccine: % (95% CI)	VE for full course of vaccine (2 doses of RV1 or 3 doses of RV5): % (95%CI)	Ref.
RVGE hospitalisation			
Austria		2010: 95 (93–97) 2011:96 (95–97)	[8]
Belgium	Overall: 91 (82–95) 3–11 mo: 93 (80–97) ≥12 mo: 89 (75–95)	Overall (RV1): 90 (81–95) 3–11 mo (RV1): 91 (75–97) ≥12 mo (RV1): 90 (76–96) Severe RVGE (RV1): 91 (80–96) Mild/Moderate RVGE (RV1): 66 (31–91)	[9]
Finland		Overall (RV5): 92.1 (50.0–98.7)	[10]
Germany (Mecklenburg-Western Pomerania)		Overall: 80 (77–83) 6–17 mo: 80 (77–83) 18–29 mo: 85 (82–88)	[11]
Israel	Overall: 89.4 (51.9–97.6)	Overall: 88.9 (6.8–98.6)	[12]
Spain (Castellon)	Overall: 93.5 (30.7–99.3)		[14]
Spain (Navarre)		Overall: 83 (65–93)	[15]
Spain	Overall: 95.6 (85.6–98.6) Overall (RV1): 97.5 (81.5–99.6) Overall (RV5):92.9 (70–98.3)	Overall: 98.3 (87.4–99.8) Overall (RV1): 97.3 (80.6–99.6) Overall (RV5): 95 (63.1–99.3)	[16]
RVGE outpatient visits			
Germany (Mecklenburg-Western Pomerania)		Overall: 68 (61–71) 6–17 mo: 74 (69–78) 18–29 mo: 57 (45–65)	[11]
Israel	Overall (RV1): 50.1 (47.5–52.6) Low SES (RV1): 33.6 (27.7–39.3) High SES (RV1): 55.8 (52–59.5)		[13]
Spain (Castellon)	Overall: 83.5 (25.4–96.3)		[14]
Spain (Navarre)		Overall: 75 (62–83)	[15]
RVGE outpatient visits			
Laboratory-confirmed rotavirus infections			
Spain (Castellon)	Overall: 87.7 (45.5–99.7)		[14]
Spain (Navarre)	Overall: 78 (70–84) Overall (RV1): 76 (63–85) Overall (RV5): 80 (69–87) <24 mo: 80 (70–86) ≥24 mo: 61 (0–84)	Overall: 78 (68–85) Overall (RV1): 75 (60–85) Overall (RV5): 81 (68–89)	[15]
Spain	Overall: 91.5 (83.7–95.6)	Overall: 92.8 (84.7–96.6)	[16]

Protection naturelle et progressive contre les rotavirus



L'infection naturelle protège contre les infections symptomatiques ultérieures
La protection augmente avec le nombre d'infections

Protection indirecte et collective des vaccins rotavirus

- Suggéré aux États-Unis^{1,2} et en Australie³
 - Réduction des tests positifs en laboratoire
 - Réduction des admissions après 2 ans (New-York -70%)
- Modélisation⁴
 - Réduction additionnelle de 15-20% de l'incidence des épisodes de GEA-RV+
 - Avec une CV de 70%
- Efficacité indirecte estimée
 - 48% (95% CI : 39-55)⁵
 - 22% (95% CI : 19-25)⁶

1- MMWR. 2009 ; 58(41): 1146-1149. 2- Chang Vaccine 2010; 28:754-8.

3- Lambert Med J Aust 2009;191:157–60. 4- Pitzer Science 2009; 325: 290-4.

5- Rosettie Am J Trop Med Hygiene 2018;98(4):1197-201. 6- Pollard Vaccine 2015;33(32):3795-800.

Impact accru prévisible de la vaccination dans les populations défavorisées

- Royaume-Uni :
 - risque d'hospitalisation pour GEARV 57 fois plus élevé dans les populations défavorisées¹
 - après la mise en place de la vaccination, l'impact sur les hospitalisations a été plus important chez les enfants défavorisés et ce, malgré une couverture vaccinale plus faible
- Canada,
 - disparition de l'excès d'hospitalisation (33%) pour GEARV observé antérieurement dans la population d'enfants résidant dans les quartiers les plus marginalisés²

¹Hungerford D, et al. BMC Med 2018;16(1):10.

²Wilson SE, et al. Vaccine 2019;37(17):2408-14

Effets collatéraux positifs des vaccins Rotavirus

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

Réduction des convulsions fébriles

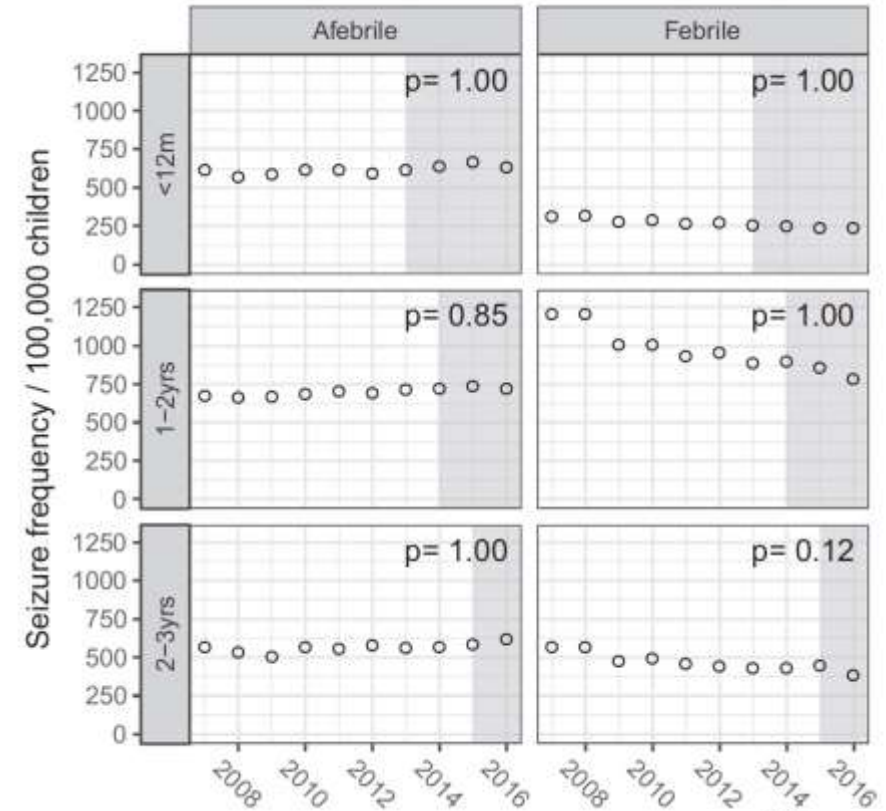
	Pays	Type d'étude	Nb	Type vaccin	Critère jugement	Résultat
Payne CID 2014	USA	Etude cohorte rétrospective VSD	186 502 vaccinés 64 099 non vaccinés	> 99% RV5	CS aux URG ou hospi pour convulsion dans l'année suivant la vaccination	RR = 0,79 (0,71- 0,87)
Burke CID 2018	USA	Etude cohorte 1,8 M Base de données 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	Australie	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 = 35,8% (26-44,2) EV hospi = 38% (20,1-51,9)
Pringle JID 2018	USA	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 PIDJ 2015	Espagne	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%)

Moins net au Royaume-Uni

→ Vaccination généralisée intégrée dans le calendrier vaccinal UK en **juillet 2013**: RV1 (Rotarix®)

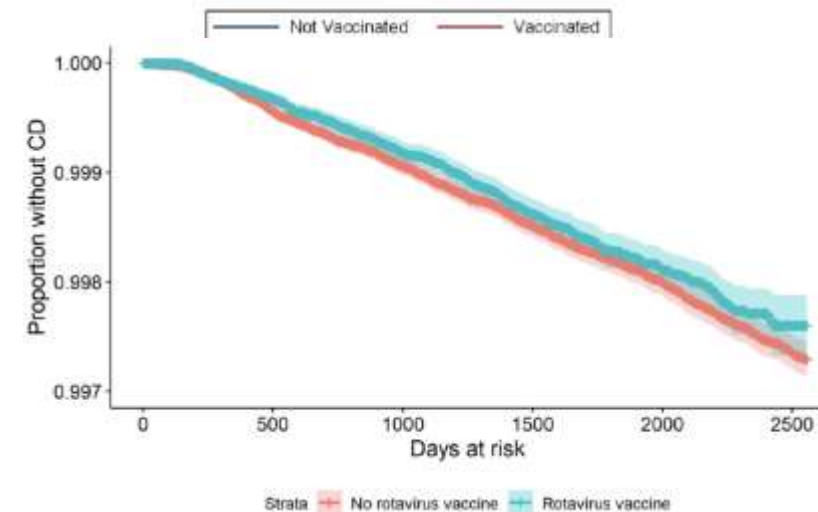
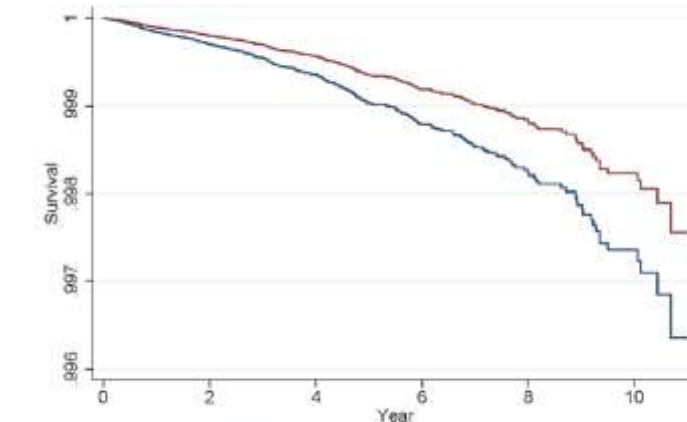
→ Taux de couverture vaccinale: 90% pour 2 doses

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
England Birth Rate	655357	672809	671058	687007	688120	694241	664517	661496	664399	663157
Afebrile convulsions (n)	11778	11514	11672	12595	12738	12788	12906	12923	13147	13035
Rate / 100,000	619	586	584	620	623	618	631	640	661	655
Febrile convulsions (n)	13111	13597	11705	11987	11267	11409	10725	10519	10174	9281
Rate / 100,000	689	692	585	590	551	551	524	521	511	467



Autres effets collatéraux possibles ?

- Diabète de type 1¹ :
 - 8 à 10% chez les sujets complètement vaccinés vs incomplet ou non vaccinés
- Maladie cœliaque²
 - chez les vaccinés complets

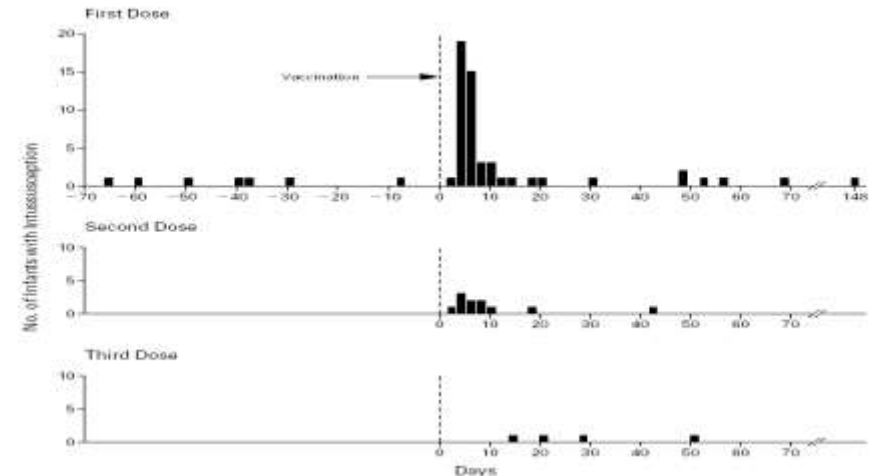


¹Rogers MAM. et al. Sci Rep 2019 Jun 13;9:7727

²Inns T. et al. BMC Medicine 2021;19:147

Invagination intestinale aiguë : RotaShield®

- Incidence globale de 1/11000 sujets vaccinés¹.
- Réévaluation²
 - RR = 8,3 ; [IC 95% : 4,5-15,4]
 - Risque global estimé : 1 à 2 / 10.000 vaccinés
- Risque maximal entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour suivant la 1^{ère} dose^{1,2}
- Risque « **prévisible** »



¹Kramatz P et al. Pediatr Infect Dis J 2001 ; 20 : 410-6

²Murphy T et al. J Infect Dis 2003;187: 1309-13

Invagination intestinale aiguë : Rotarix[®] et RotaTeq[®]

- RR dans les 7 jours suivant la 1^{ère} dose
 - 5.4 (IC95% 3.9–7.4) pour RV1
 - 5.5 (IC95% 3.3–9.3) pour RV5
- RR dans les 7 jours suivant la 2^{ème} dose
 - 1.8 (IC95% 1.3–2.5,) pour RV1
 - 1.7 (IC95% 1.1–2.6,3) pour RV5

Pays (rapport HCSP 2014)	Estimation du nombre de cas additionnels (/100 000)
Mexique (OMS)	1-2
Etats-Unis (FDA)	0-4
Royaume-Uni (NHS)	2
Allemagne (STIKO)	1-2
France (HCSP)	1-6
Afrique 2018 (1)	0
Indes 2020 (2)	0

OMS : risque accru d'IIA avec le RV5 et le RV1 :
1 à 6 cas excédentaires pour 100 000 nourrissons
vaccinés.

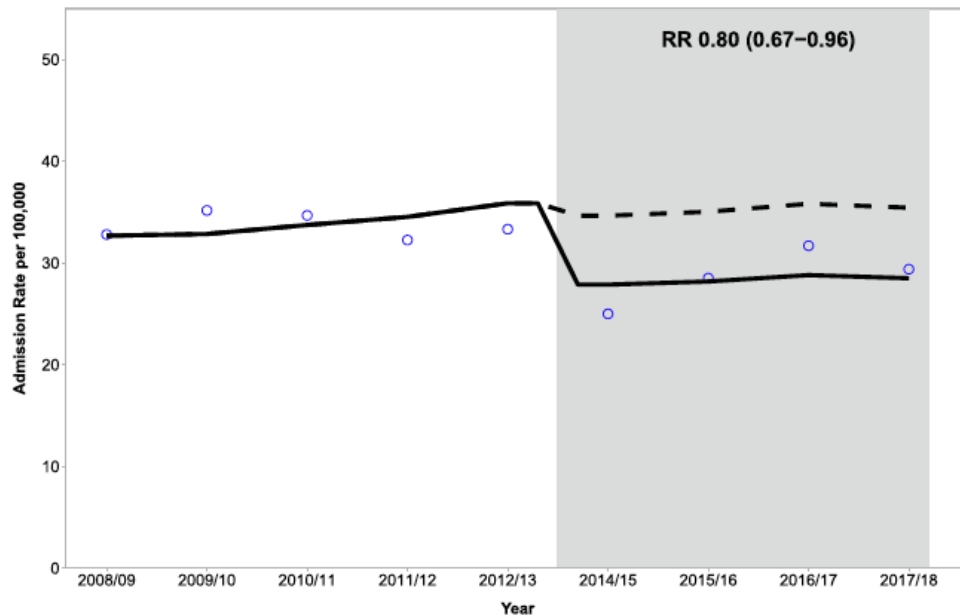
Rosillon D, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jul;34(7):763-8.

Tate Jeet al. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19;378(16):1521-1528.

Reddy SN et al. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1932-1940.

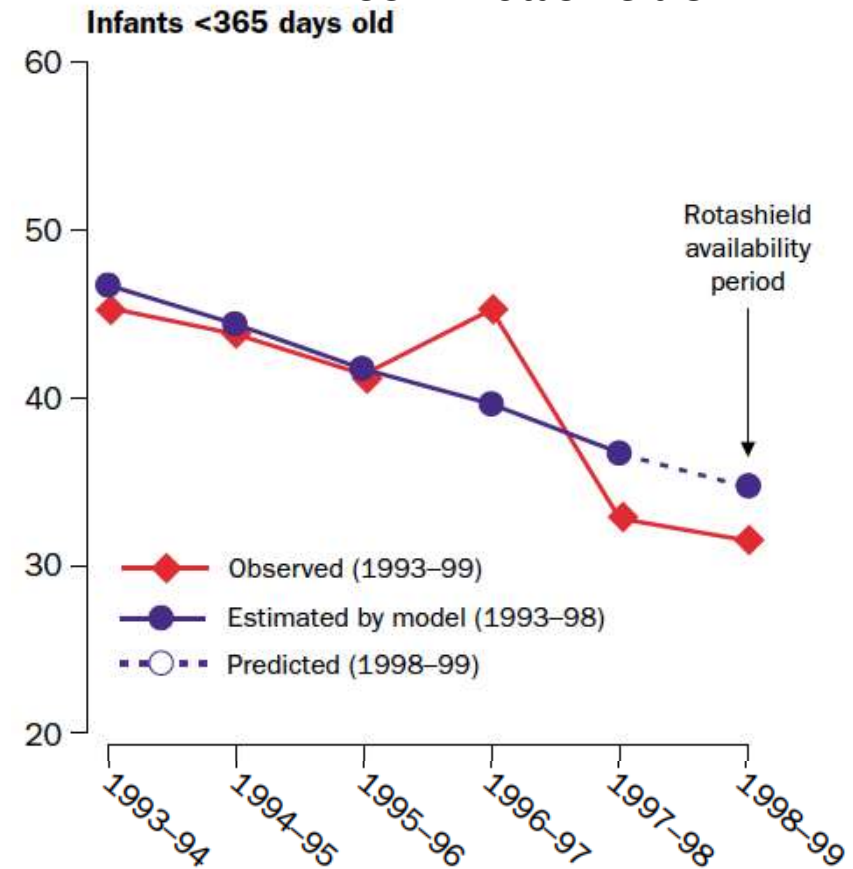
Réduction globale des IIA dans la première année de vie

Royaume-Uni - Rotarix®



McGeoch LJ. et al. Vaccine 2020

USA - RotaShield®



Simonsen L et al. Lancet 2001



Règles de bonne utilisation des vaccins rotavirus

Vaccins Schéma d'administration	Rotarix®	RotaTeq®
1^{ère} dose	dès 6 semaines avant 12 semaines	dès 6 semaines avant 12 semaines
2^{ème} dose	4 semaines après 1 ^{ère} dose de préférence avant 16 semaines toujours avant 24 semaines	4 semaines après 1 ^{ère} dose
3^{ème} dose		4 semaines après la 2 ^{ème} dose de préférence avant 22 semaines toujours avant 32 semaines

L'enjeu : informer, reconnaître et traiter précocement l'IIA

- période de surveillance et de vigilance
 - 7 jours suivant la première dose (moindre degré pour la seconde dose)
- signes cliniques évocateurs d'IIA chez le nourrisson
 - accès de pleurs,
 - de pâleur,
 - d'hypotonie,
 - refus de s'alimenter ou de boire,
 - vomissements,
 - présence de sang dans les selles
- inciter les parents à consulter sans délai pour une prise en charge médicale urgente
 - le plus souvent réduction de l'invagination par simple lavement,
- la gravité est souvent le fait d'une prise en charge tardive

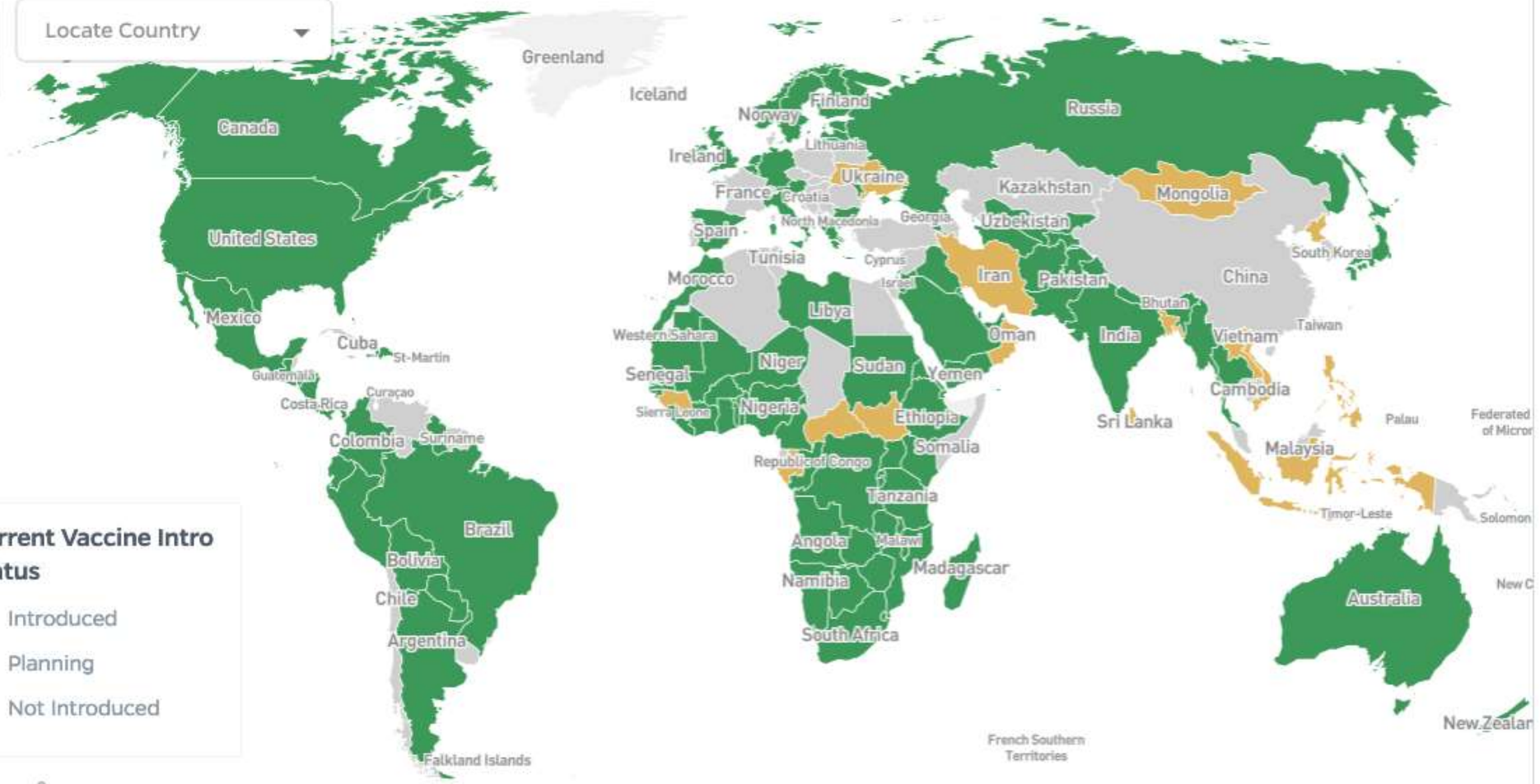
Current Vaccine Intro Status i



Locate Country

Current Vaccine Intro Status

- Introduced
- Planning
- Not Introduced



Overview

	Global	Gavi
■ Introduced	122	42
■ Planning	16	6
■ Not Introduced	56	6



Click on Country to view details

