

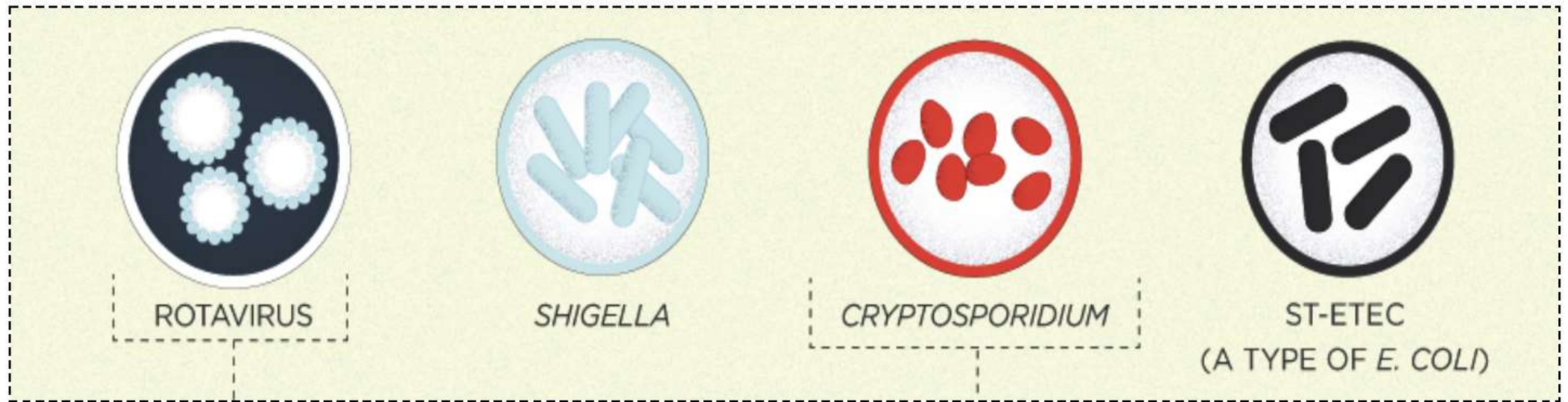


# Vaccination anti-Rotavirus en pratique

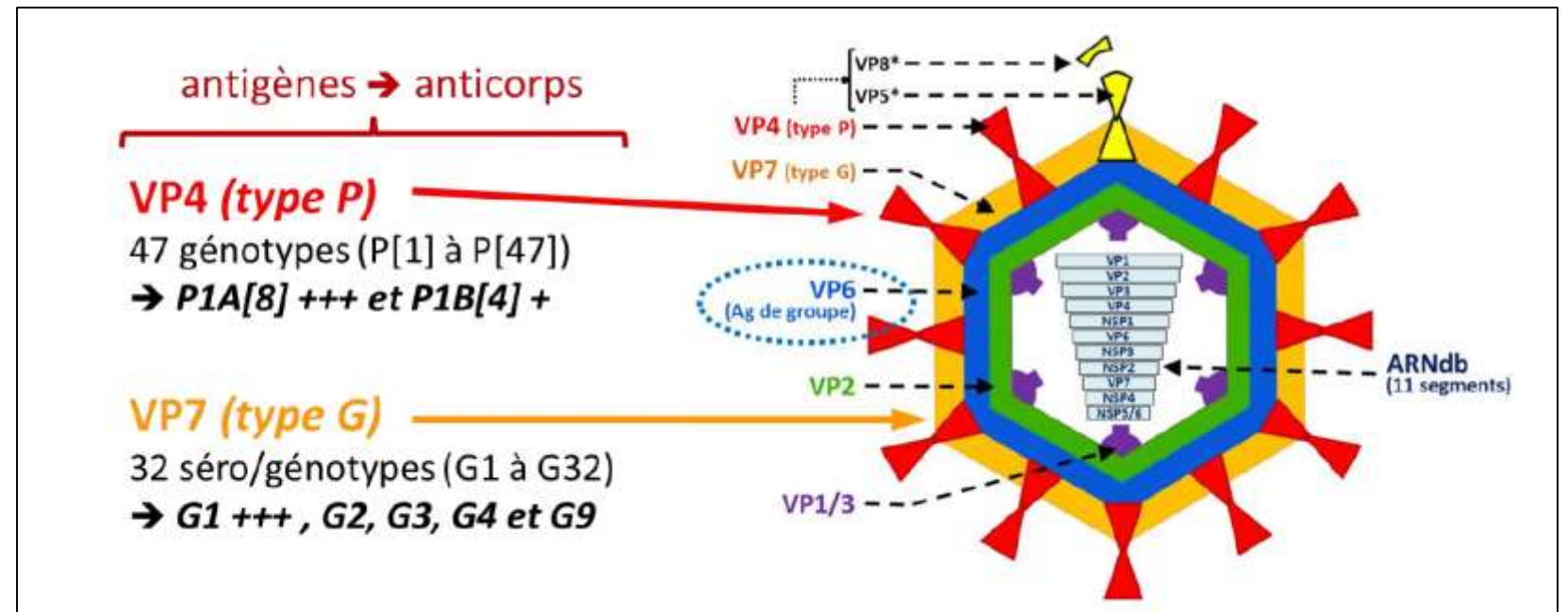
*Mohammed Bouskraoui*  
*mo.bouskraoui@uca.ac.ma*



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH



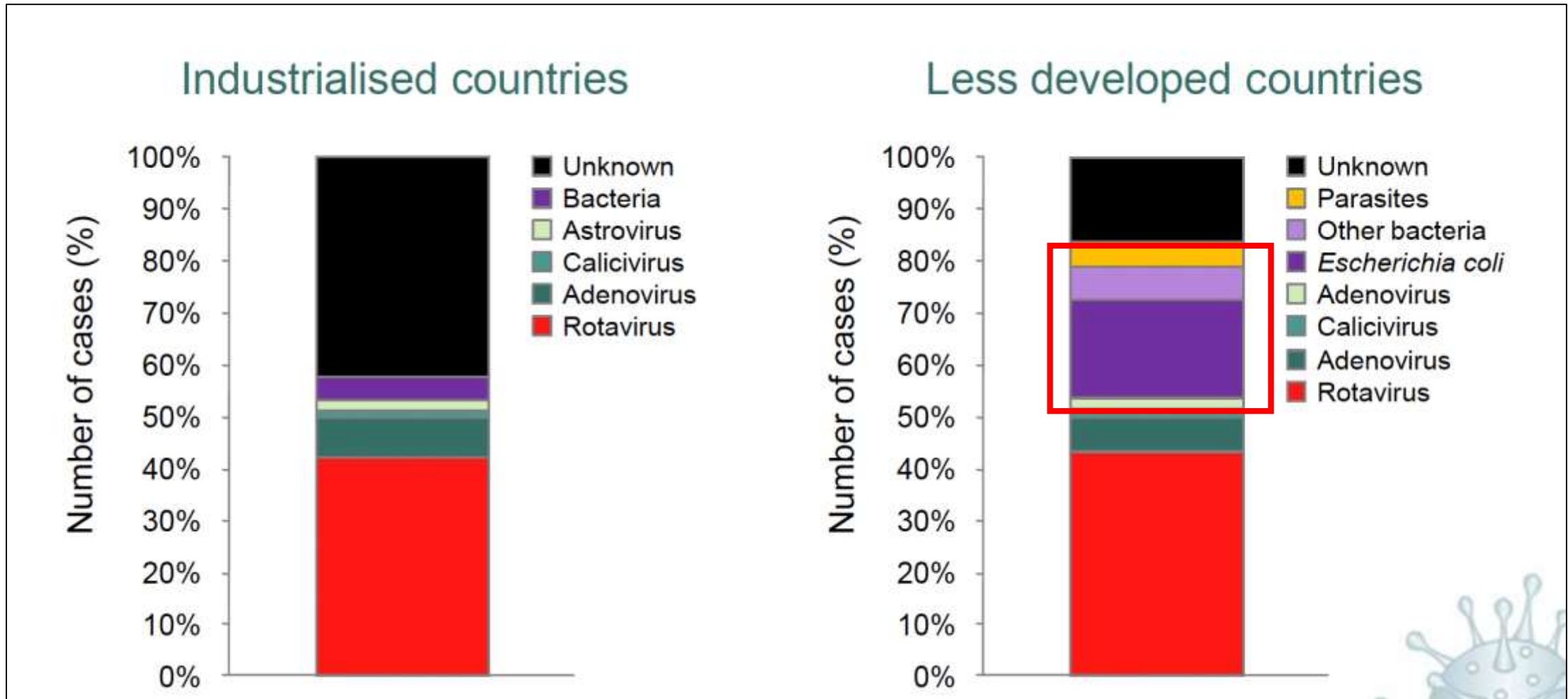
## Rotavirus : L'agent pathogène



**Quel est le fardeau des infections à rotavirus ?**

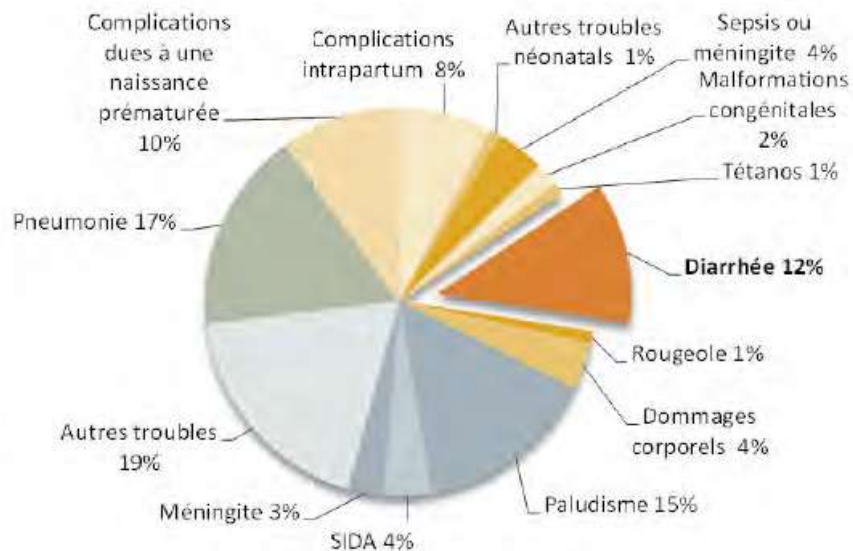
---

# Le rotavirus est l'agent pathogène diarrhéique le plus courant

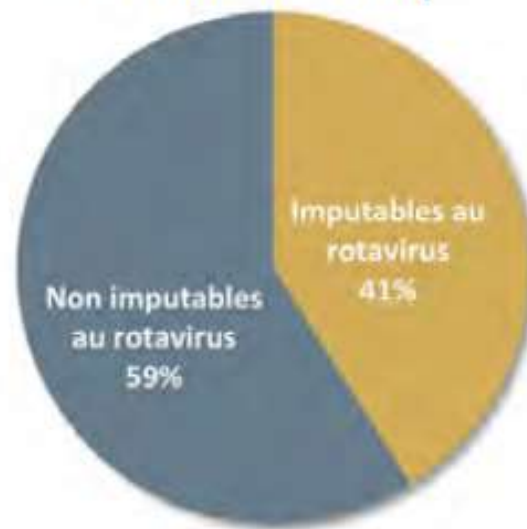


# Morbidité et mortalité du Rotavirus en Afrique

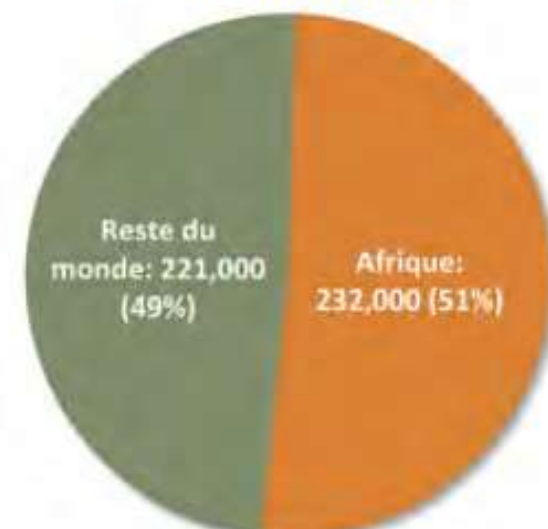
Causes de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique (estimations 2010)<sup>1</sup>



Hospitalisations pour diarrhée en Afrique<sup>8</sup>

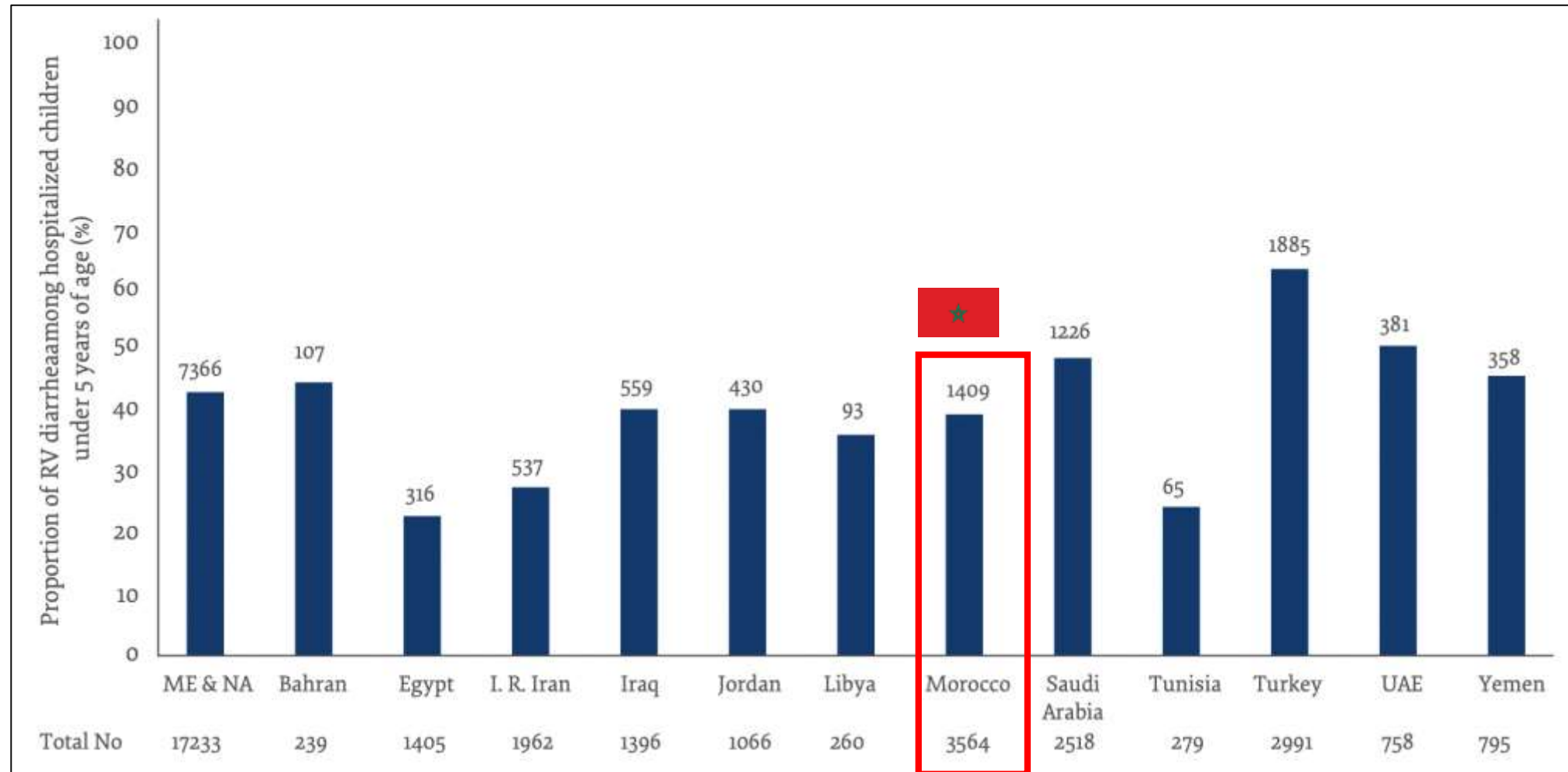


Décès dus au rotavirus dans le monde<sup>2</sup>

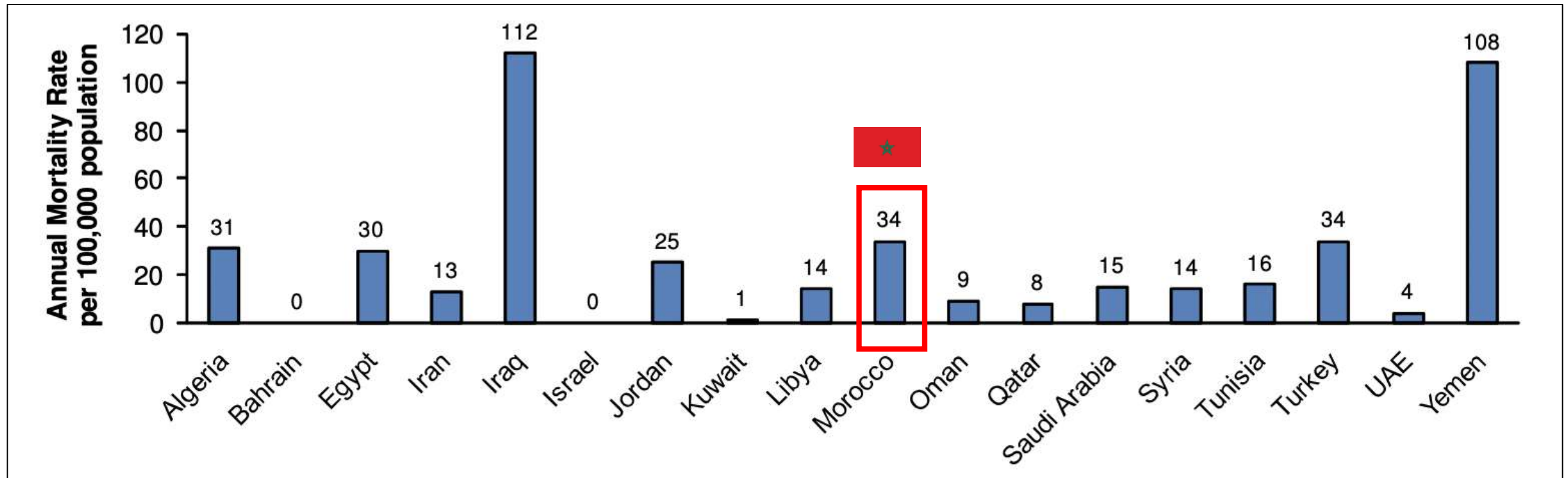


# Gastro-entérite à rotavirus chez les enfants hospitalisés < 5 ans

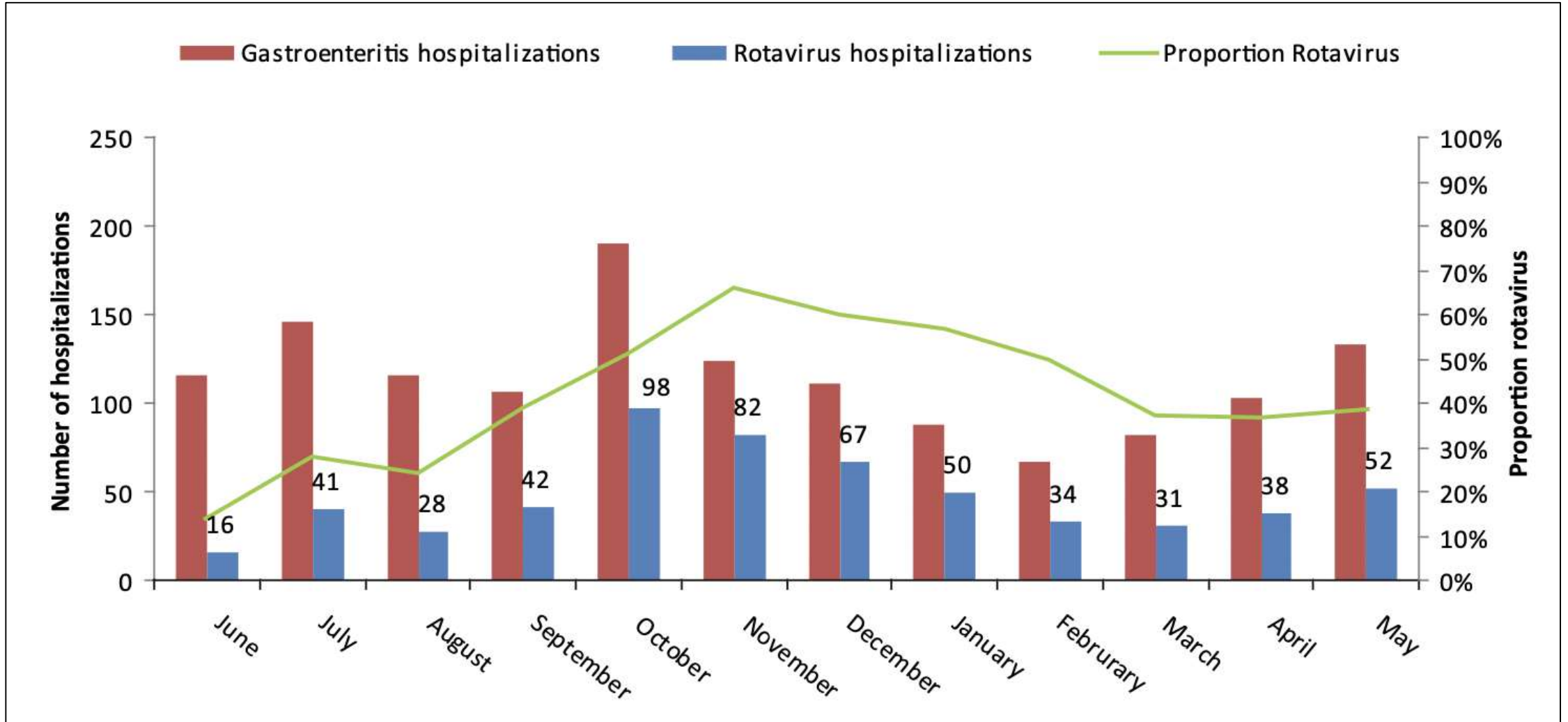
## Région de la Méditerranée orientale



# Fardeau de la gastro-entérite à rotavirus dans la population pédiatrique Moyen-Orient et Afrique du Nord



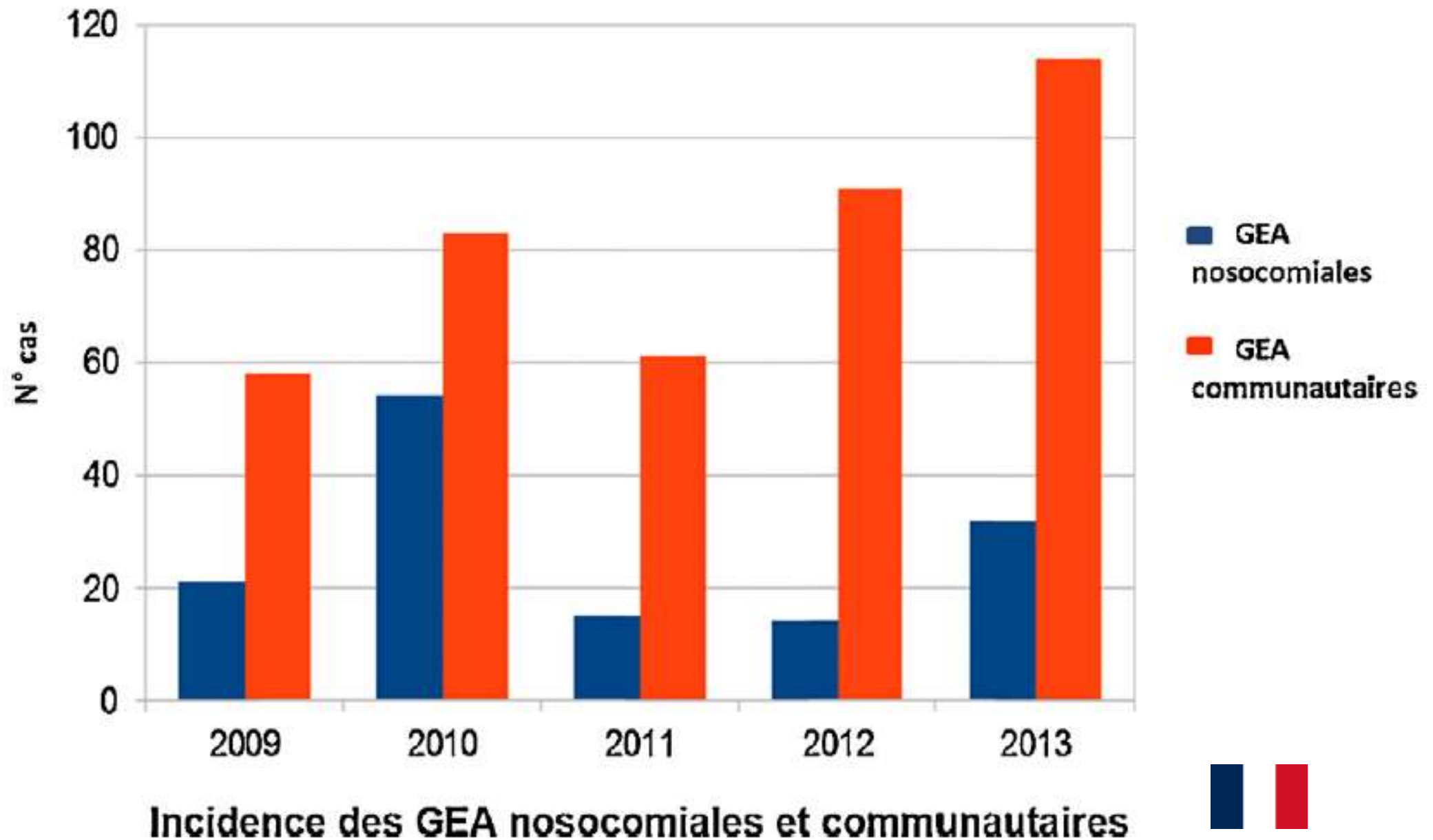
# Hospitalisations pour diarrhée aigüe et Rotavirus chez les enfants < 5 ans admis au Maroc, Juin 2006 à mai 2009





**Y-a-t-il un risque nosocomial  
avec le rotavirus ?**

---



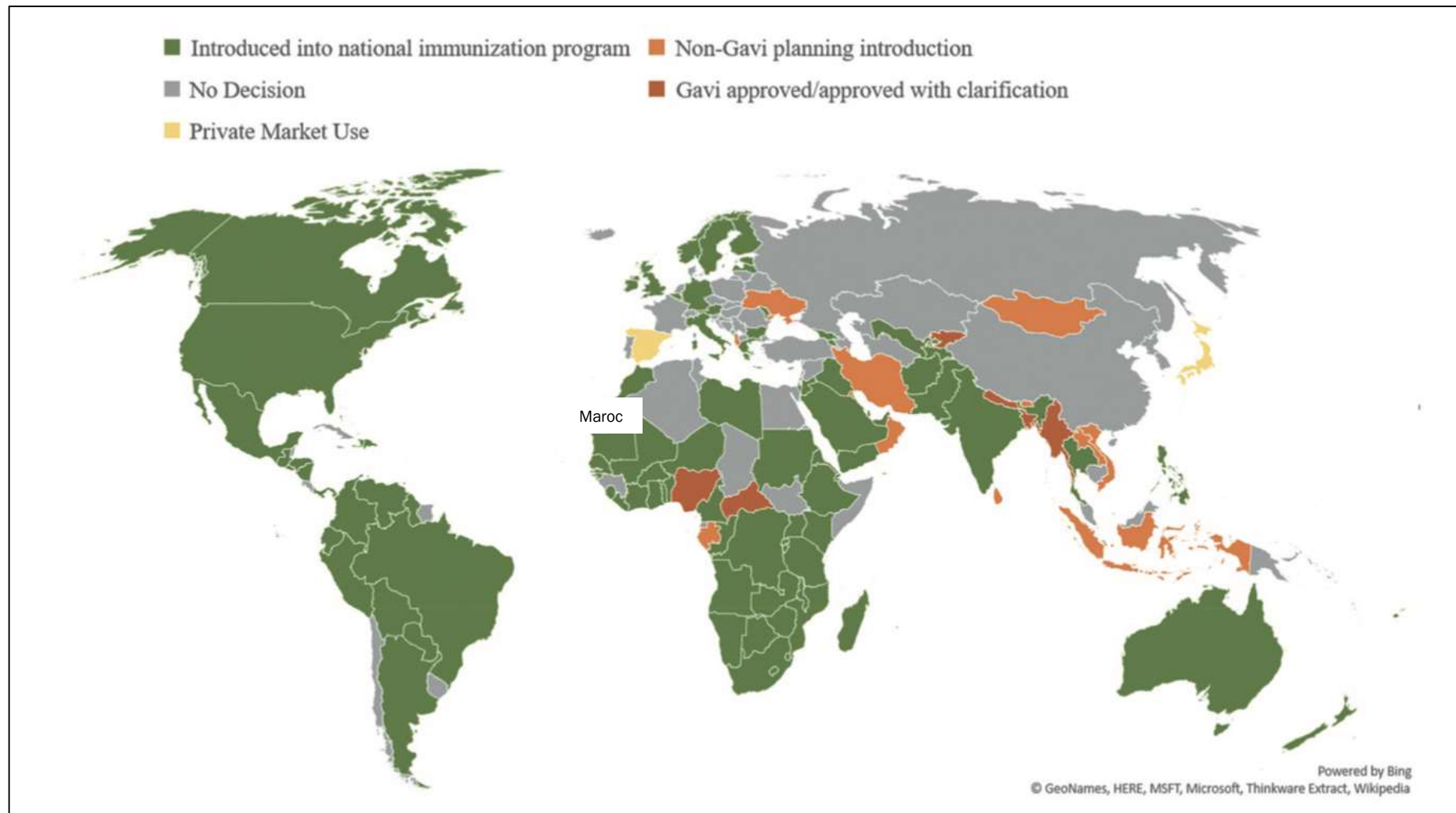
# Infection nosocomiale causée par un G8P rare sous-type de rotavirus dans une unité pédiatrique, Sud de la Chine



Quelle est l'efficacité de la  
vaccination contre les rotavirus ?  
Diminution

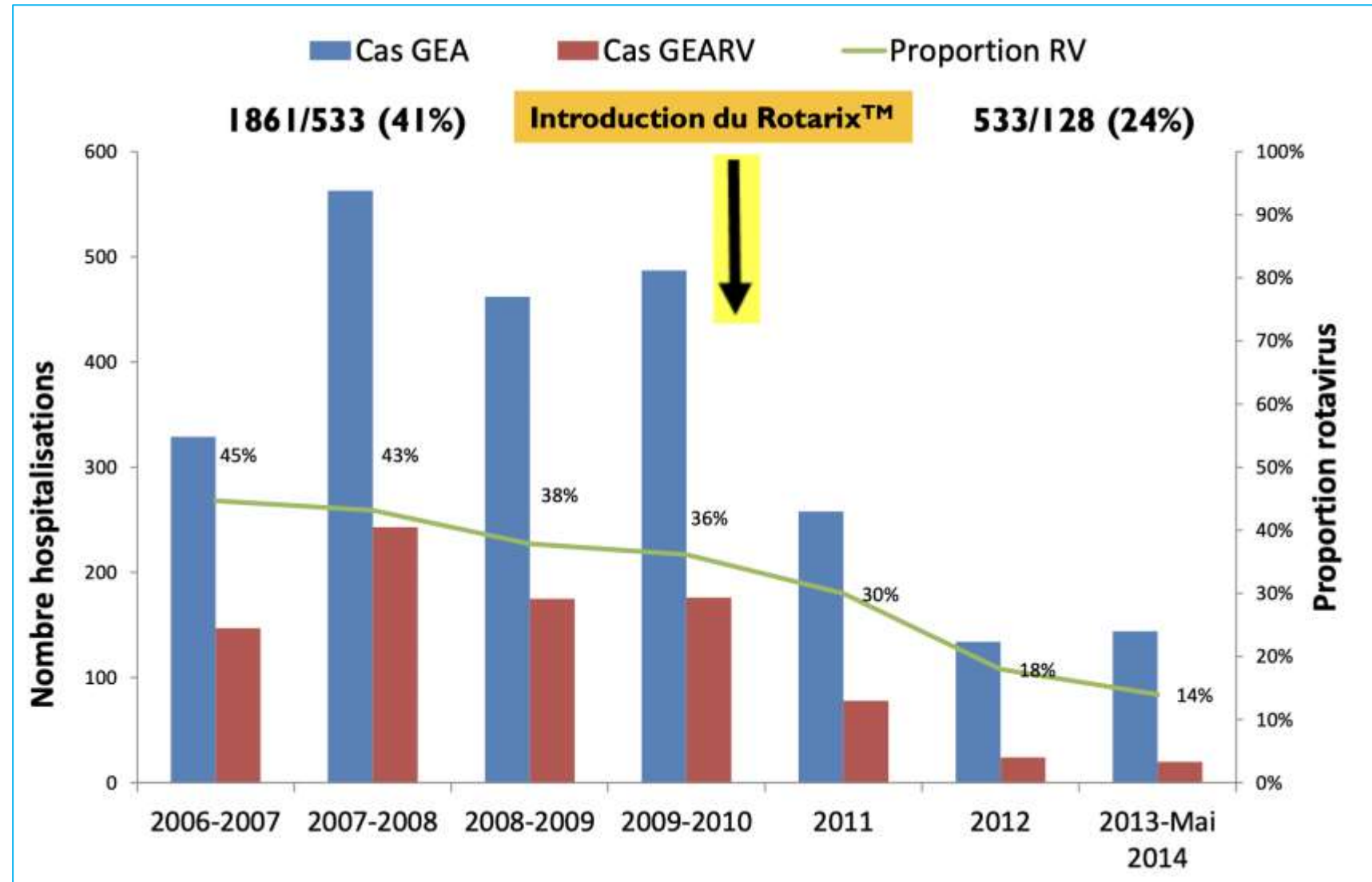
---

# Un aperçu des programmes de vaccination contre le rotavirus dans les pays en développement

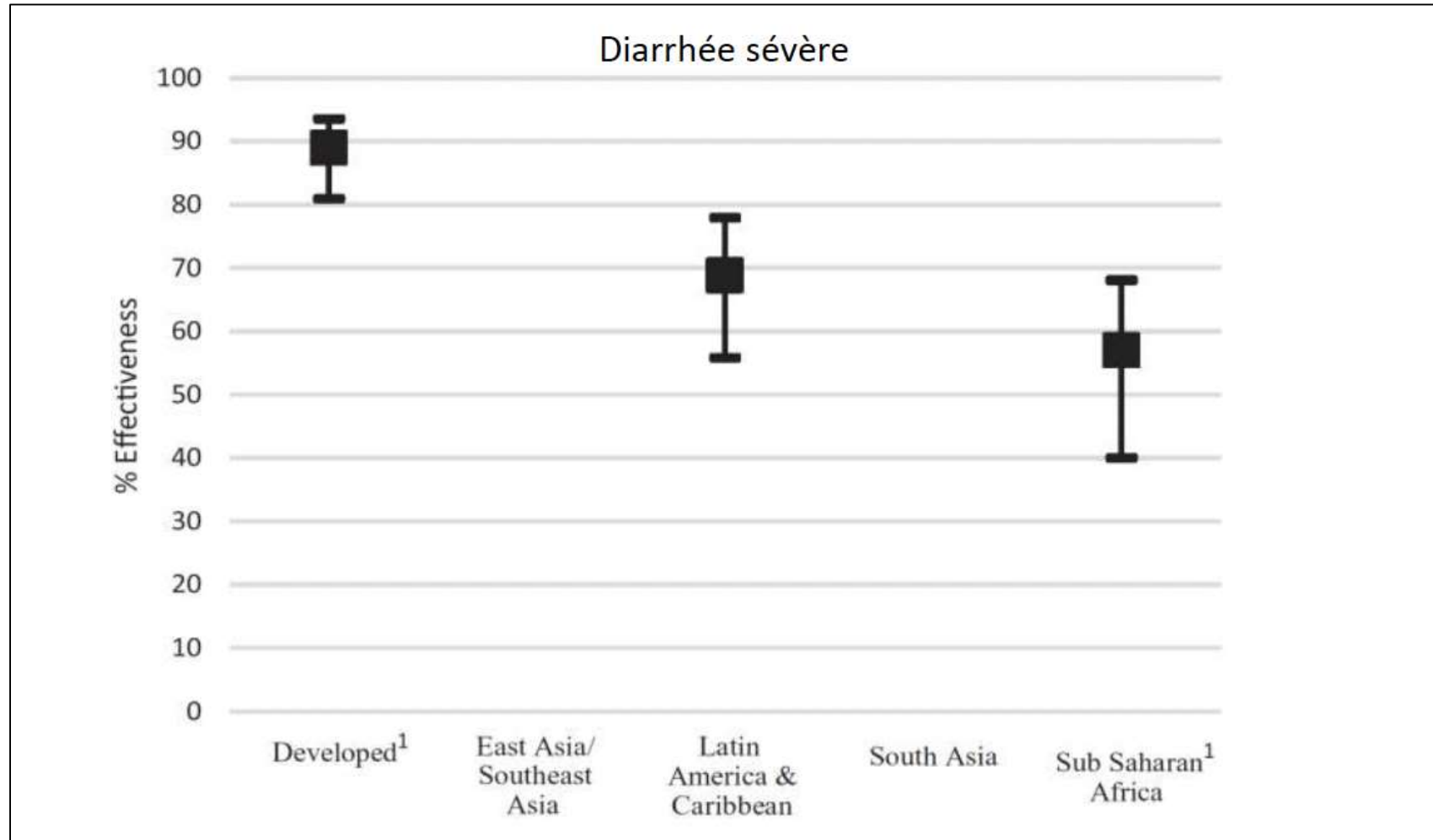


# Évolution du nombre de cas hospitalisés et de la prévalence du Rotavirus avant et après la vaccination contre le rotavirus, Maroc, 2006-2013

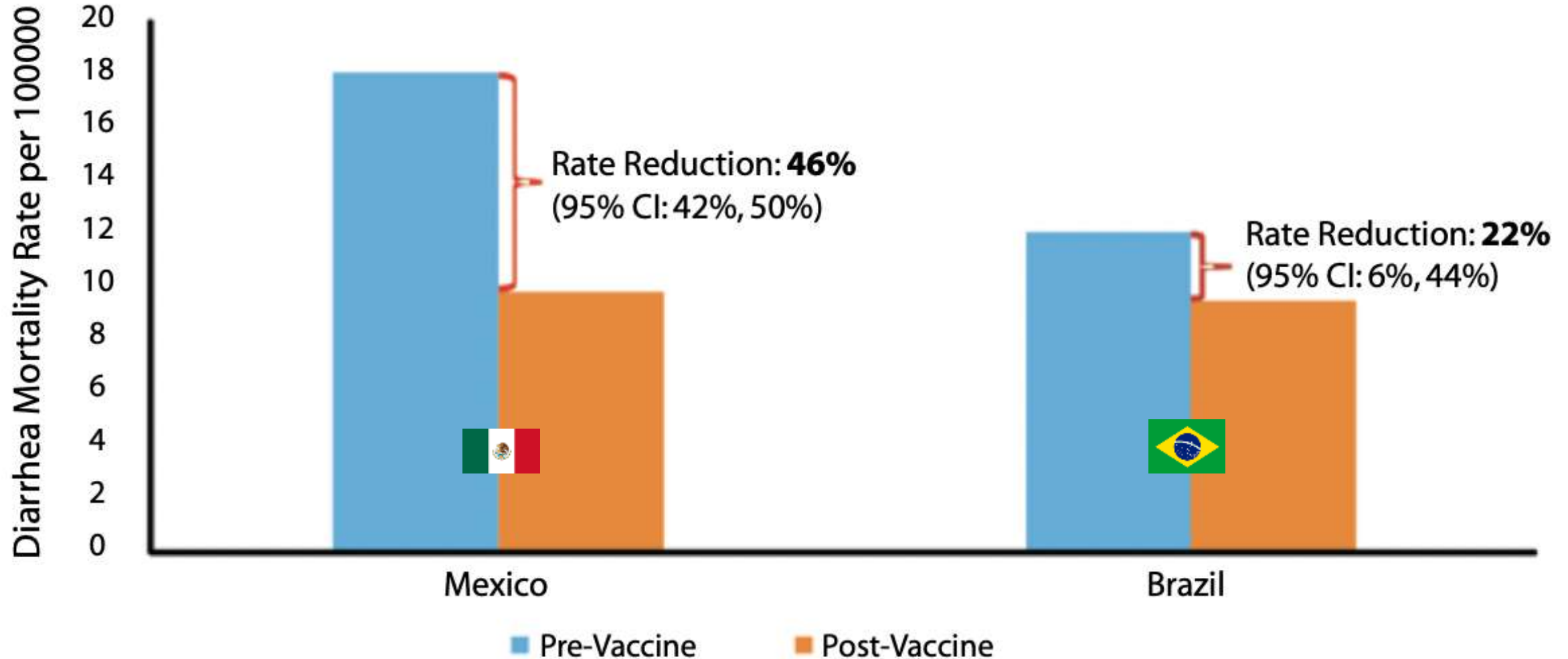
Benhafid. J. Med. Virol. 00:1-10, 2015.



# Un examen systématique de l'effet de la vaccination contre le rotavirus sur la diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans



## Impact of Rotavirus vaccination on all cause diarrhea mortality

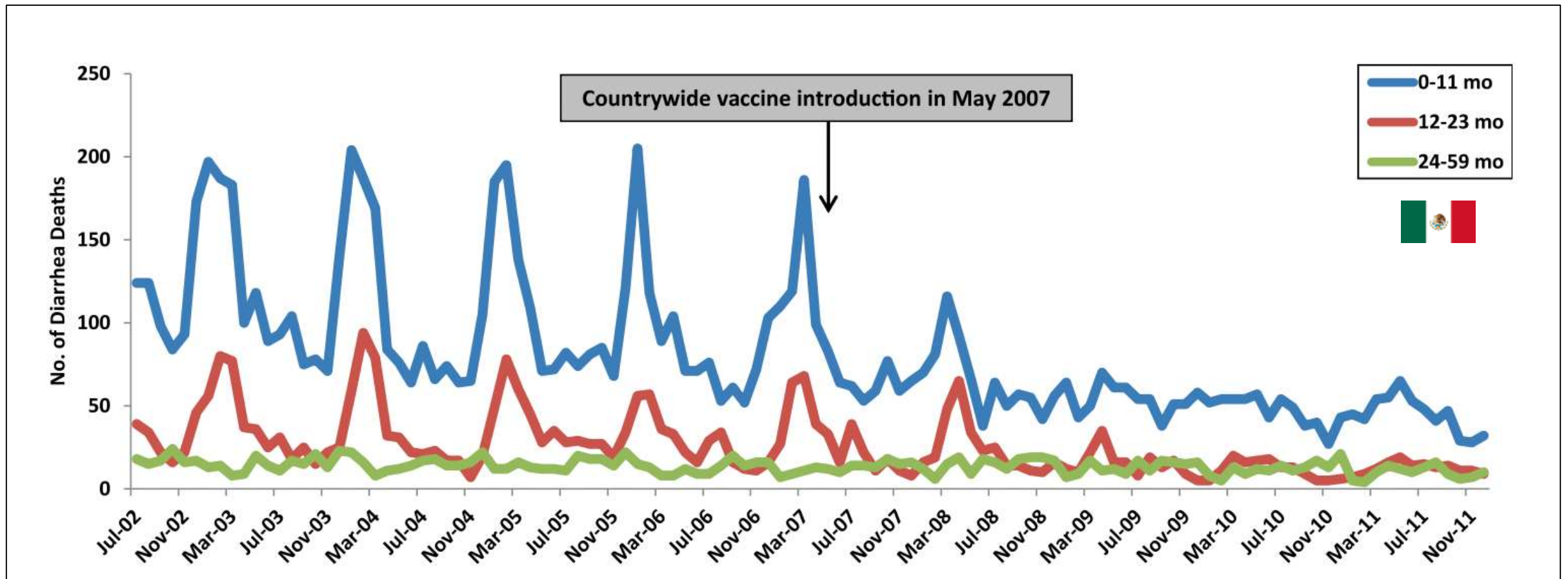


1. Do Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliverira WK, Cortez- Escalante JJ, Lopman B, Flannery B, de Oliveira H, Carmo EH, Patel M. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood immunization in Brazil: A time series analysis. *PloS Med*. 2011; 8 (4): 1001024.

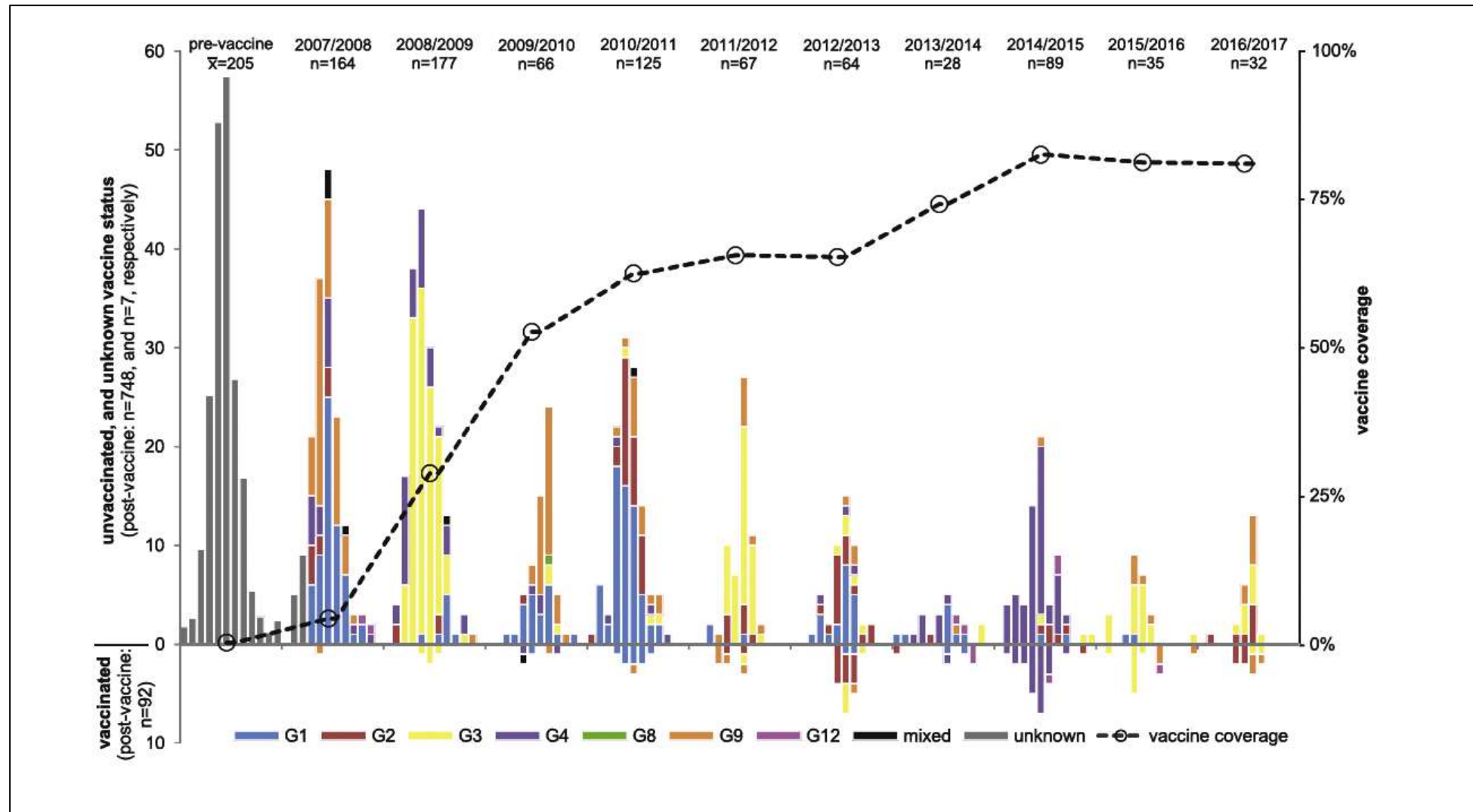
2. Richardson V, Parashar U, Patel M. Childhood deaths after routine immunization in Mexico. *N Engl J Med*. 2011; 365 (8):772-773.



# Effet du vaccin anti-rotavirus sur la mortalité due à la diarrhée dans différentes régions socio-économiques du Mexique

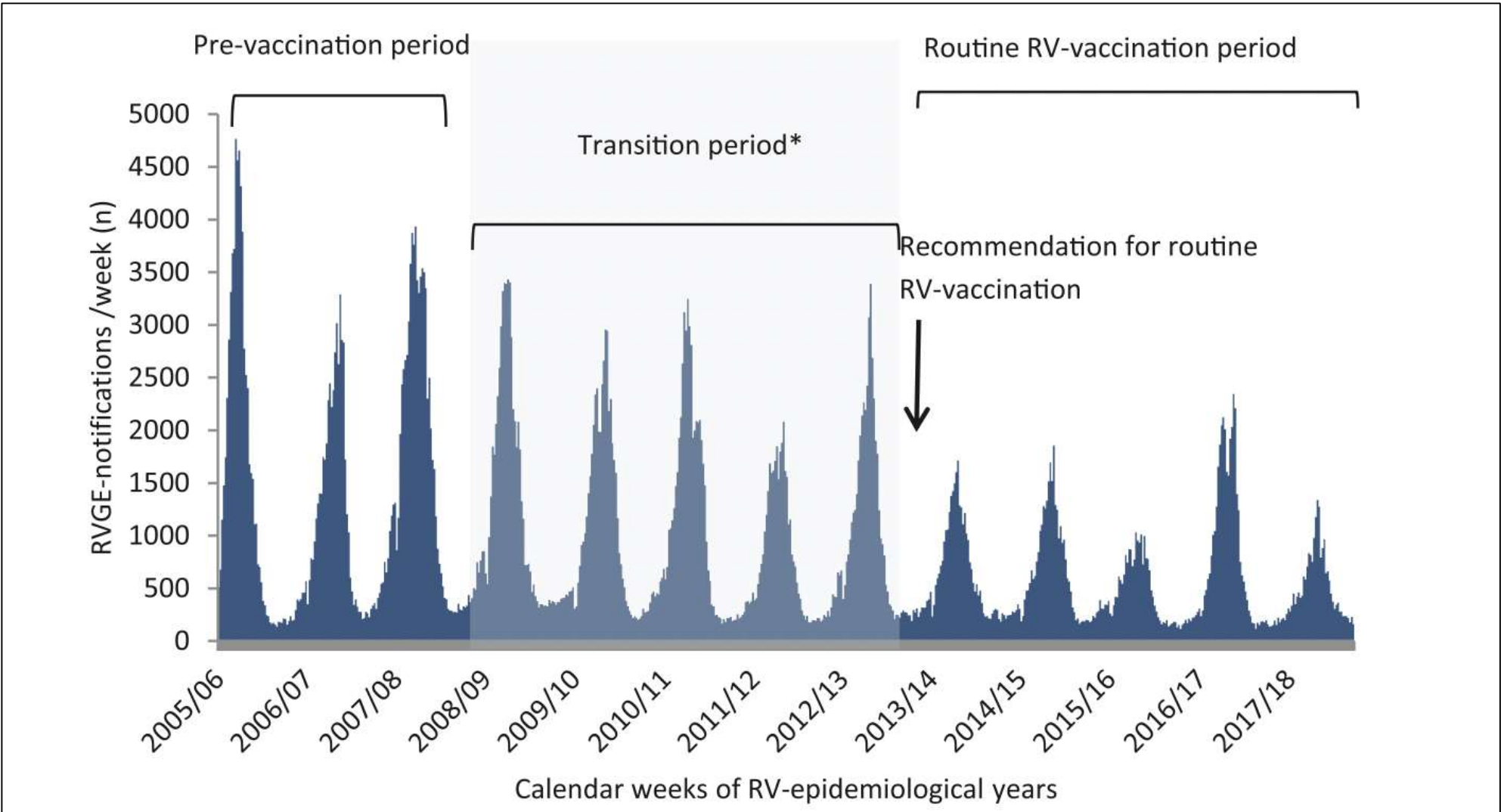


# Efficacité du vaccin anti-rotavirus dans la prévention des hospitalisations dues aux gastro-entérites : Allemagne

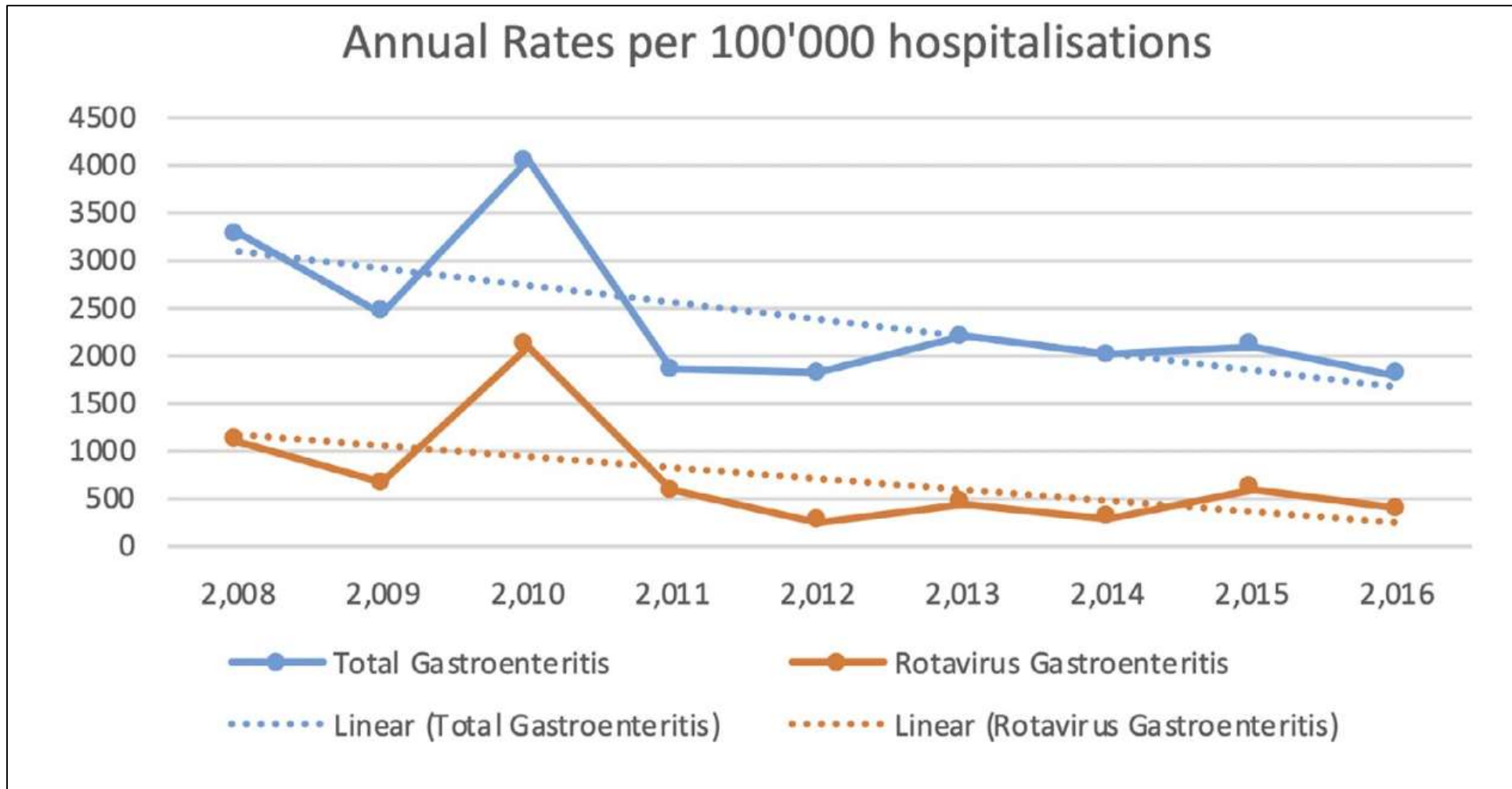


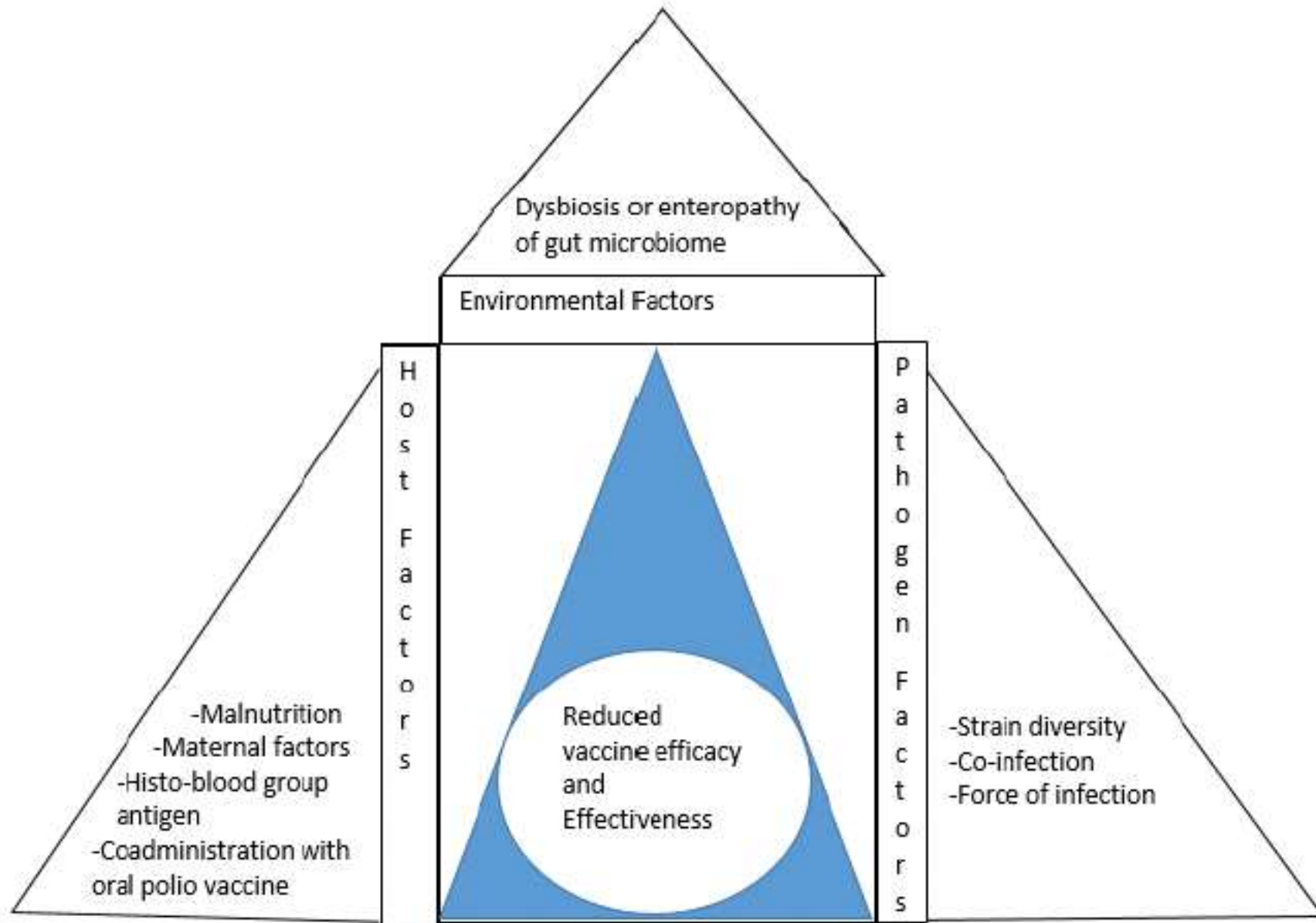
# Impact de la vaccination systématique contre le rotavirus en Allemagne

## Évaluation cinq ans après son introduction



# Impact du vaccin anti-rotavirus sur les admissions pour gastro-entérite aiguë et gastro-entérite à rotavirus en Israël

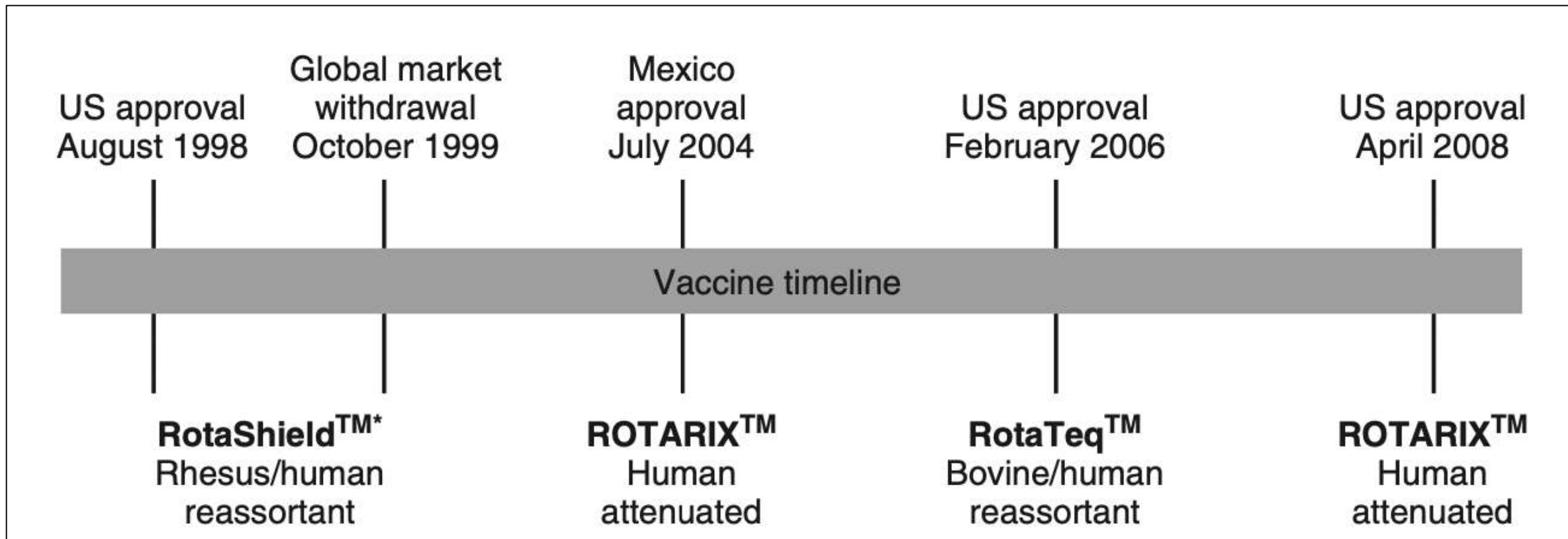




**Quels sont les vaccins disponibles  
contre les rotavirus au Maroc ?**

---

# Chronologie des premières approbations des vaccins antirotavirus



# Vaccins anti-rotavirus vivants atténués oraux pré-qualifiés par l'OMS disponibles pour une mise en œuvre dans les pays

Manufacturer	GSK	Bharat Biotech			Serum Institute	
Trade Name	Rotarix	Rotavac	Rotavac 5D	RotaSIIL	RotaSIIL liquid	RotaSIIL thermo
NRA <sup>a</sup>	Belgium	India			India	
Form	Liquid	Liquid frozen	Liquid	Lyophilised	Liquid	Lyophilised
Presentation	Plastic tube	Glass vial	Glass vial	2 glass vials	2 glass vials	2 glass vials
VVM <sup>b</sup> Type	7	2	7	30	7	250
Doses/Vial	1 dose	5 or 10	1 or 5	1 or 2	1 or 2	1 or 2
WHO PQ <sup>c</sup> Date	2009	2018	2021	2018	2021	2020

## Presentation



## Comments

### Two products

- Rotavac—VVM-2 (2–6 months at 2–8 °C)
- Rotavac 5D—VVM-7 (24 month stability at 2–8 °C)

### Three products; two lyophilised

- RotaSIIL—lyophilised, VVM-30 (30 months at 2–8 °C)
- RotaSIIL thermo—lyophilized, VVM-250 (30 months at <25 °C)
- RotaSIIL liquid—VVM-7 (24 months at 2–8 °C)

<sup>a</sup> National Regulatory Authority; <sup>b</sup> Vaccine Vial Monitor; <sup>c</sup> Pre-qualification.



# Quel est le meilleur des deux vaccins ?

---

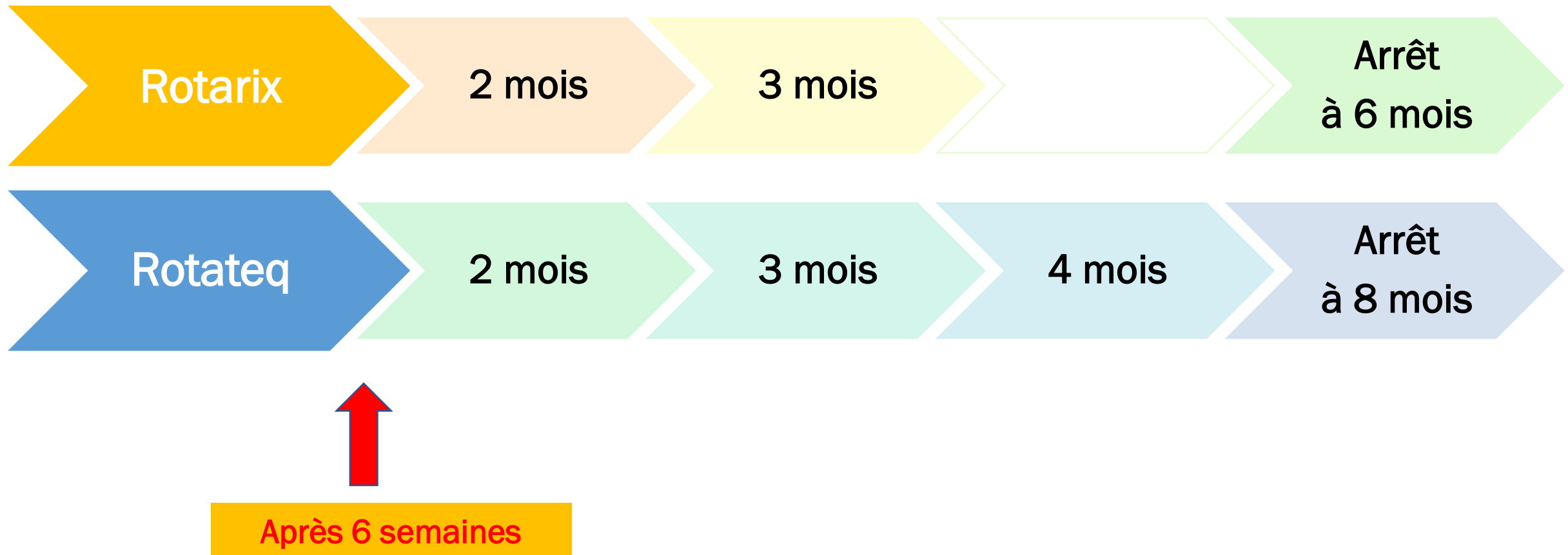


**Quel est le schéma de vaccination ?**

---

# Schéma d'administration des vaccins contre les rotavirus

---



# Schéma d'administration des vaccins contre les rotavirus

Schéma d'administration	Vaccins	
	Rotarix <sup>®</sup>	Rota Teq <sup>®</sup>
1 <sup>re</sup> dose	Dès 6 semaines et avant 12 semaines	Dès 6 semaines et avant 12 semaines
2 <sup>e</sup> dose	4 semaines après 1 <sup>re</sup> dose de préférence et avant 16 semaines Toujours avant 24 semaines	4 semaines après 1 <sup>re</sup> dose
3 <sup>e</sup> dose		4 semaines après la 2 <sup>e</sup> dose de préférence et avant 22 semaines Toujours avant 32 semaines

# Quelles sont les modalités d'administration des vaccins contre les rotavirus ?

---



**Que faire quand l'enfant a recraché  
une partie du vaccin ?**

---

**Quels sont les effets indésirables du vaccin ?**

---

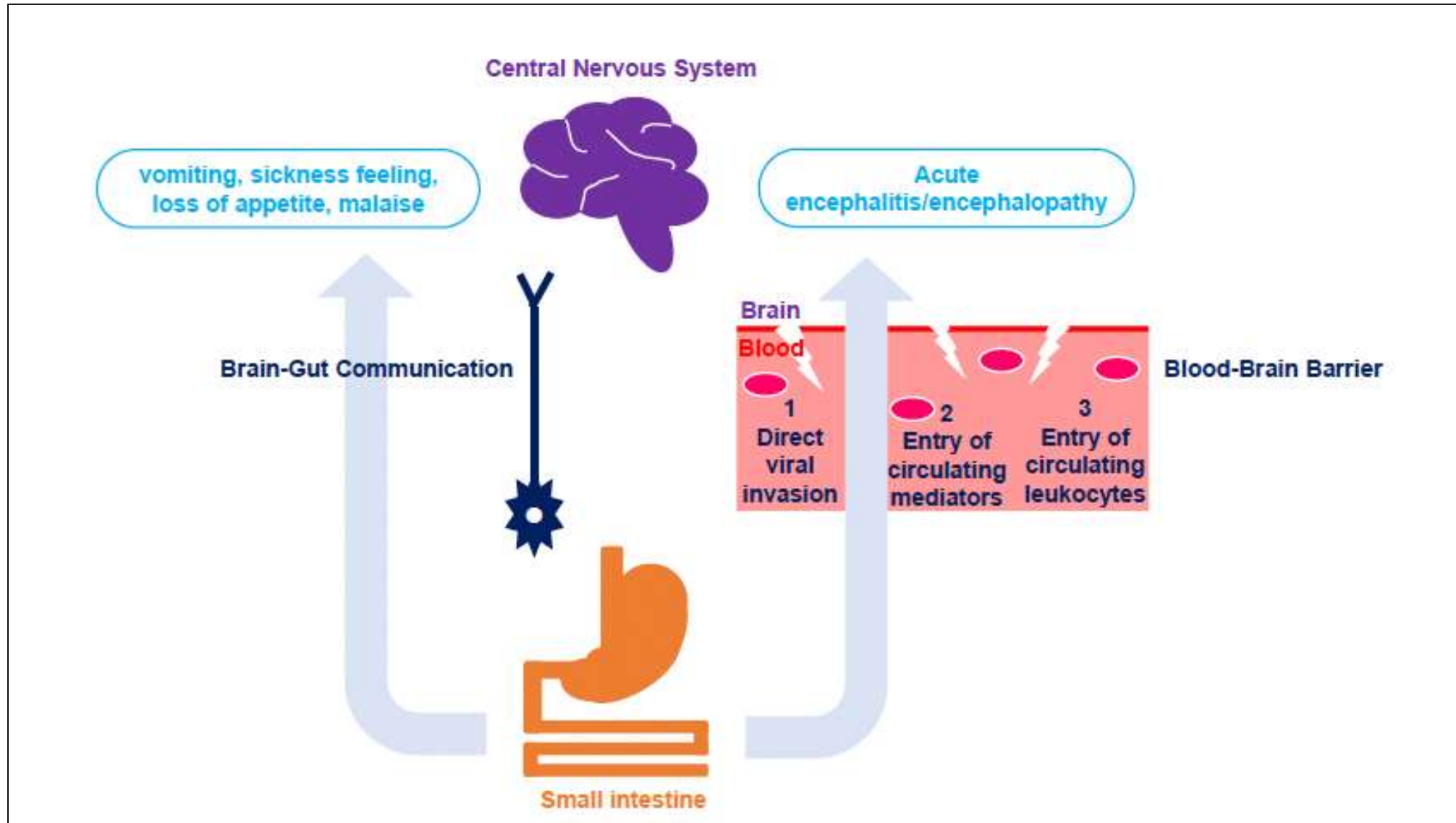
# Effets collatéraux positifs des vaccins Rotavirus

---

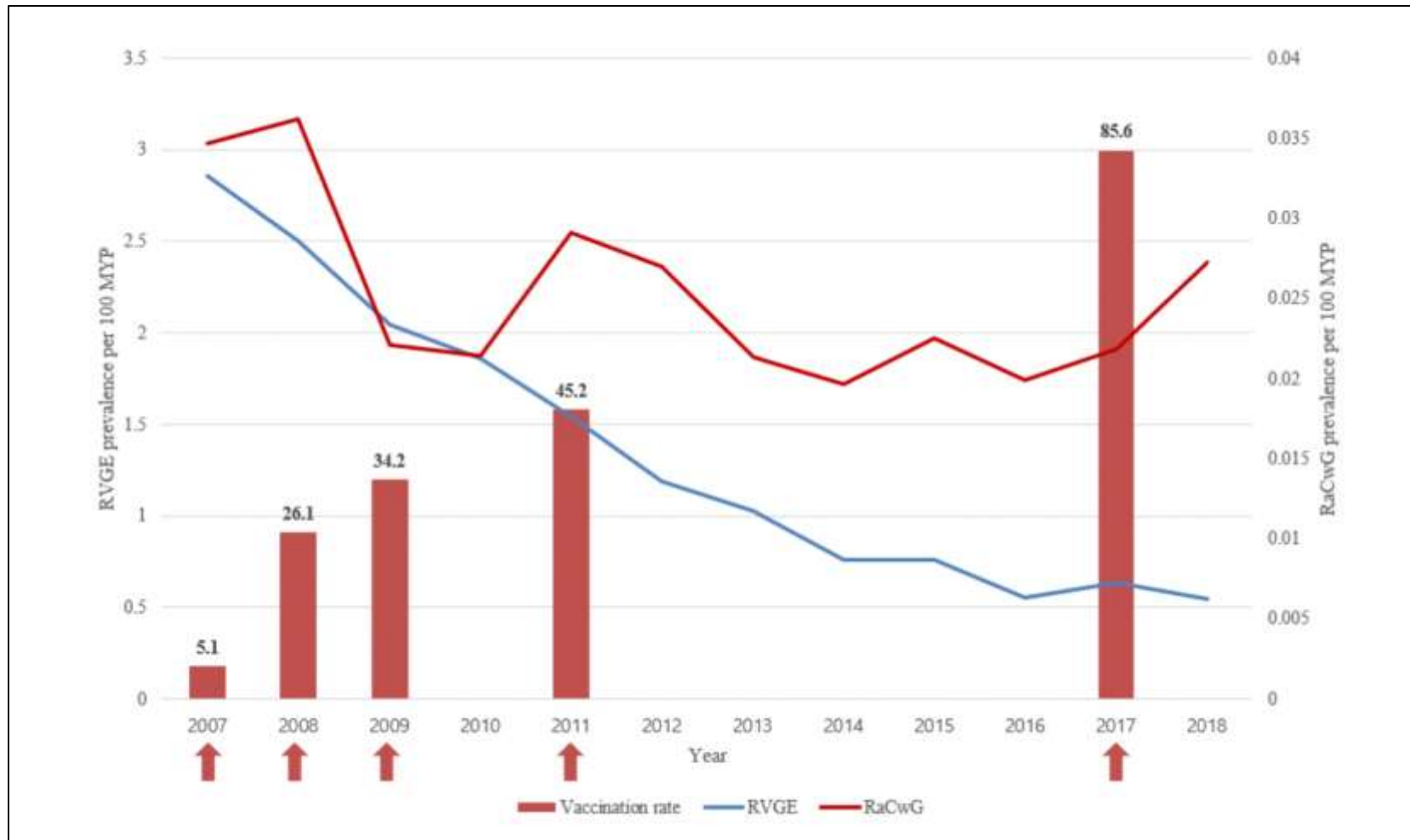
- **Convulsions chez les enfants avec infection à RV : < 7% des cas**
  - Liées à :
    - Fièvre
    - Effet direct sur le SNC
    - Neuro-toxicité indirecte
  - Parfois gastro-intestinaux
- **5 études : diminution des taux de consultations aux urgences et/ou hospitalisations pour convulsion depuis l'introduction de la vaccination généralisée (USA, Australie, Espagne)**



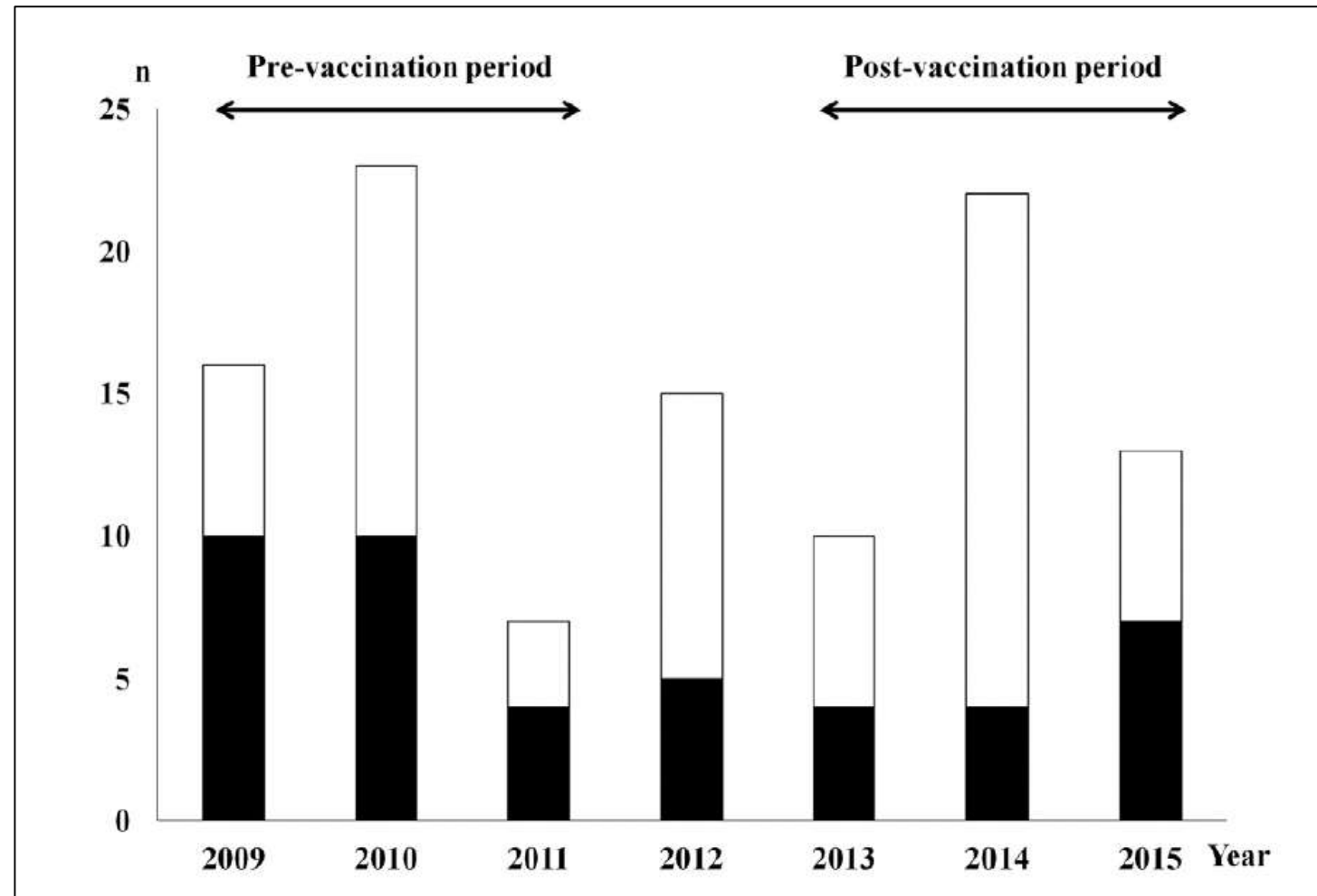
# Manifestations du SNC induites par le rotavirus



# Épidémiologie de la gastro-entérite à rotavirus et des convulsions bénignes associées au rotavirus avec gastro-entérite légère après l'introduction des vaccins anti-rotavirus en Corée du Sud



# Changements de l'épidémiologie et des caractéristiques cliniques des convulsions associées à la gastro-entérite à rotavirus après l'introduction du vaccin antirotavirus



# Association protectrice de la vaccination anti-rotavirus sur les convulsions infantiles dans l'année après la vaccination



Vaccination Exposure	(First) Seizure Rate (per 100 000 PY)	Strata	Risk Ratio (95% CI) <sup>a</sup>
None	1212		1.000
Full course	1145	First-ever seizure	0.816 (.729–.914) <sup>b</sup>
		All seizures	0.790 (.714–.875) <sup>b</sup>

**Quelle est la fréquence des invaginations  
intestinales aiguës suite à une vaccination  
contre les rotavirus ?**

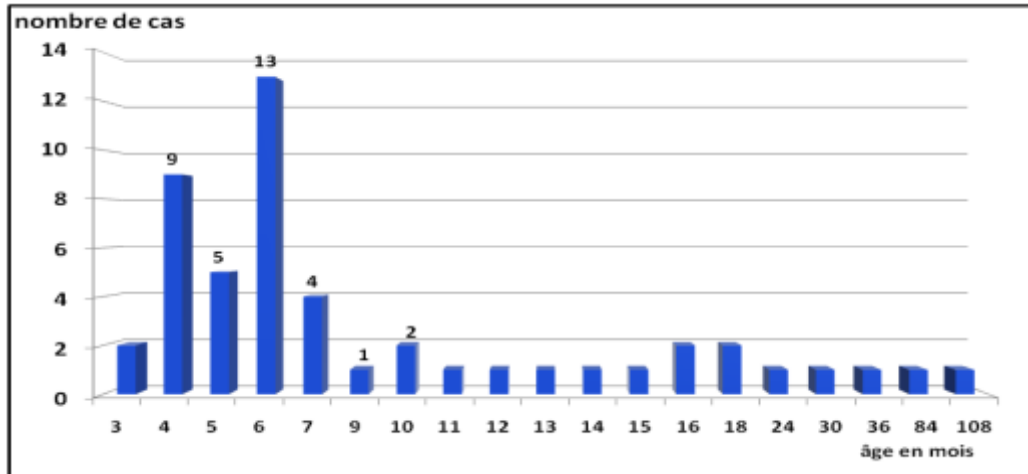
---

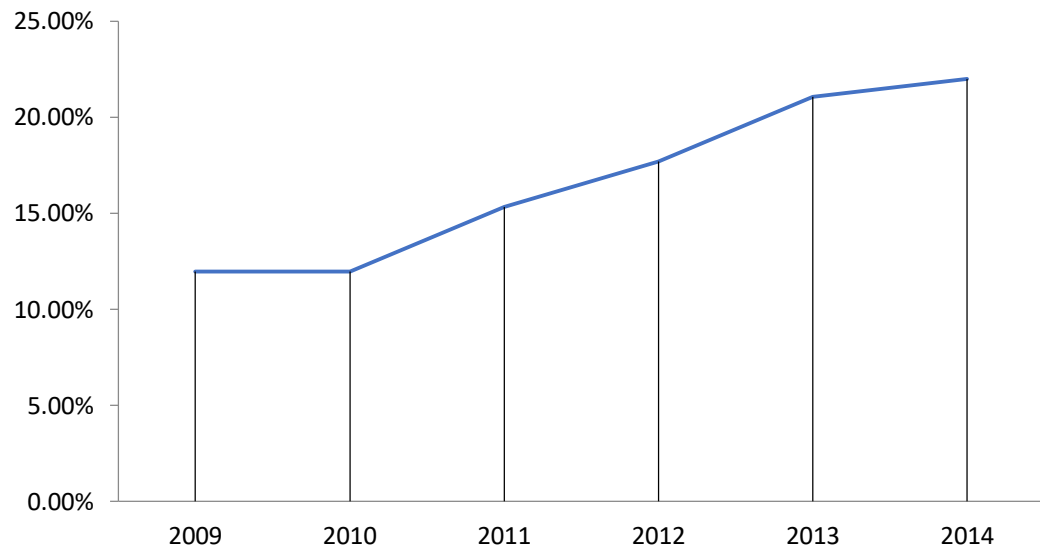
# Epidémiologie des invaginations intestinales aiguës à Marrakech

---

Données en cours

répartition des cas d'IIA selon le mois de survenue.

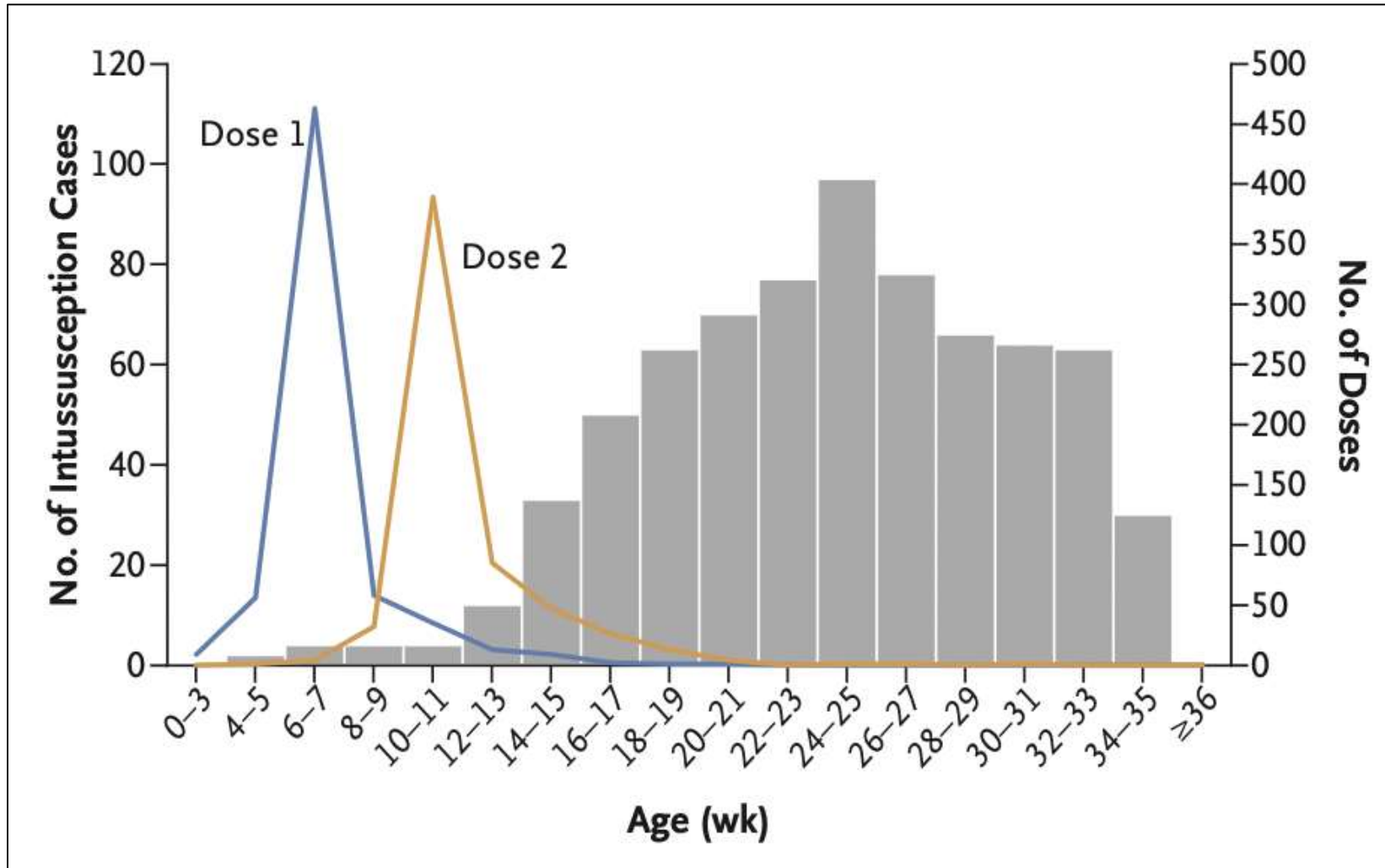




**Figure 1 : Pourcentage des cas selon les années.**



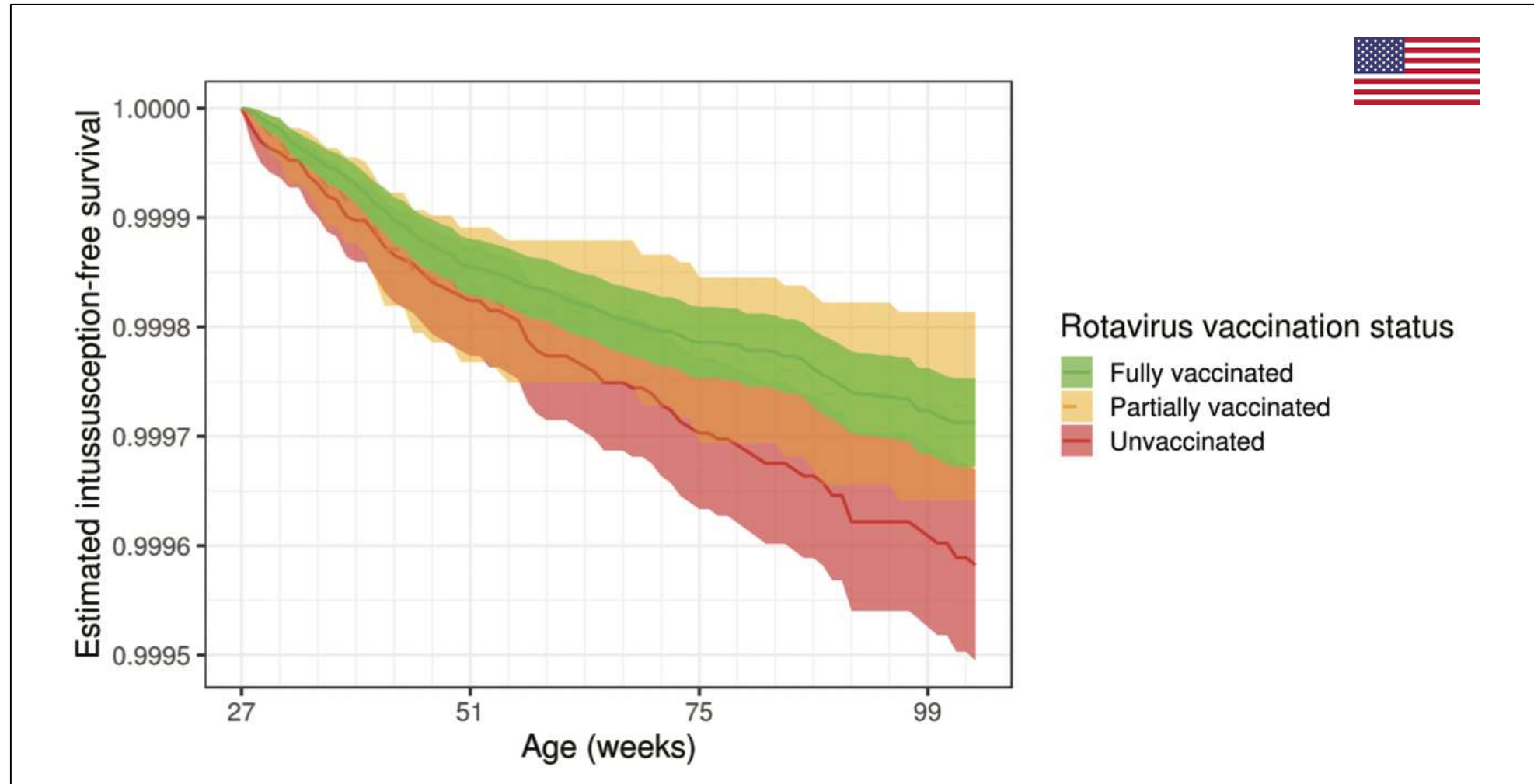
# Évaluation de l'invagination après la vaccination monovalente contre le rotavirus en Afrique



N Engl J Med 2018;378:1521-8.



# La vaccination contre le rotavirus affecte-t-elle le risque d'invagination à plus long terme chez les nourrissons américains ?



**Quelles sont les contre-indications  
à la vaccination contre les rotavirus ?**

---

**Peut-on se servir du vaccin RV oral comme solution sucrée «anti-douleur» avant l'injection des vaccins pneumococciques et hexavalents ?**

---

**Peut-on administrer un vaccin RV le même jour que les vaccins pneumococciques et hexavalents ?**

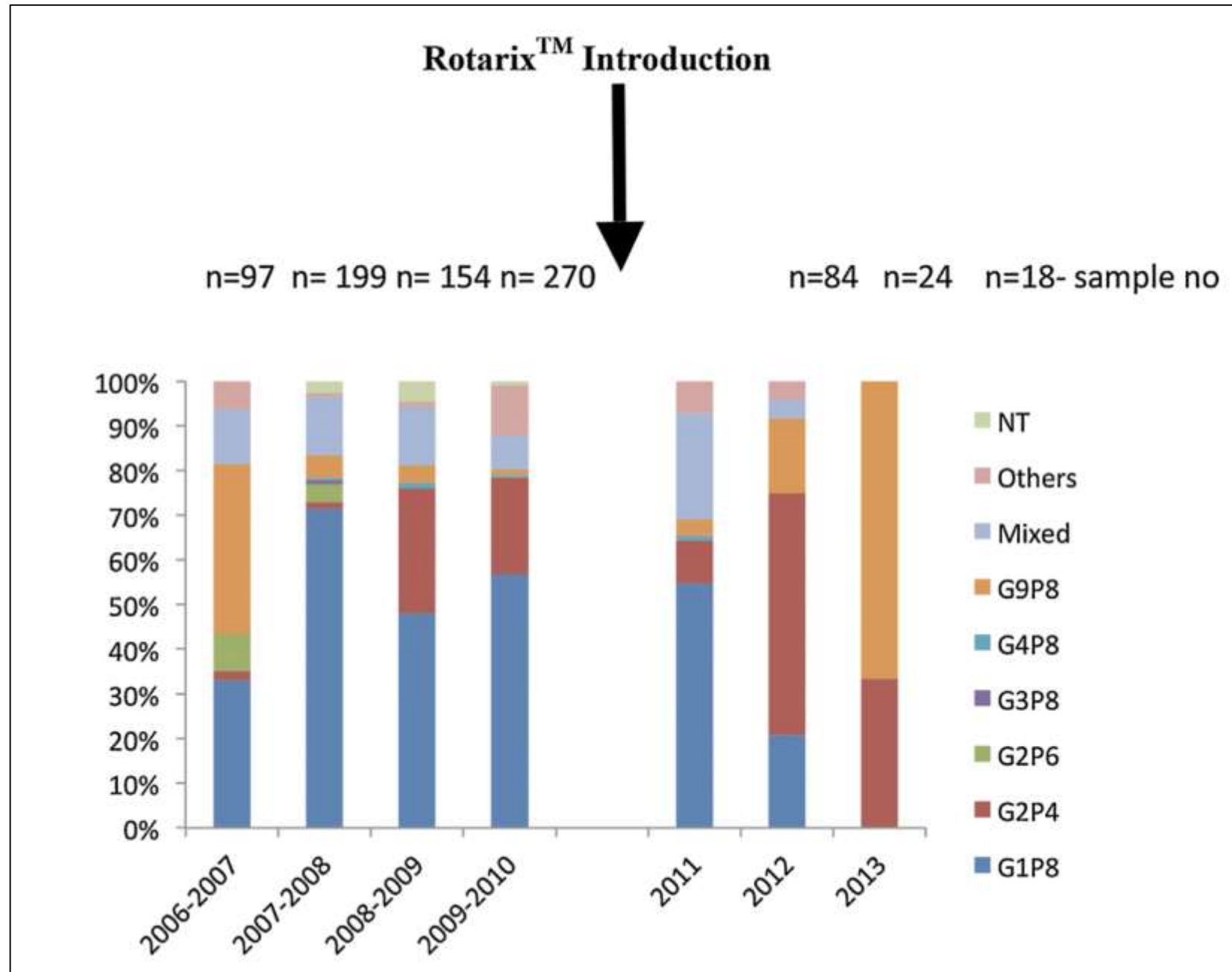
---

**Si cette vaccination est généralisée à tous les nourrissons, ne va-t-elle pas induire une modification des souches de RV responsables de GEA ?**

---

# Répartition génotypique des rotavirus avant et après l'introduction du vaccin antirotavirus au Maroc

Benhafid. J. Med. Virol. 00:1–10, 2015.



# Les souches de rotavirus affectent-elles l'efficacité des vaccins ?



RV1/ RV5	Income level	Strain category	Specific strains (No. of studies)	Odds ratio (95% CI)	Vaccine effectiveness (95% CI)	Absolute difference in the VE (95%*)	Ratio of the pooled ORs (95% CI)	p-value
RV1	High	Homotypic	G1P[8] (N=5)	0.10 (0.06, 0.18)	90 (82, 94)	REF	REF	
		Partially heterotypic	G3P[8] (N=4), G4P[8] (N=1), G8P[8] (N=1), G9P[8] (N=2), G12P[8] (N=2)	0.20 (0.14, 0.29)	79 (71, 85)	-10.2% (-20.8, -2.6)	1.98 (1.04, 3.77)	0.04
		Fully heterotypic	G2P[4] (N=5)	0.20 (0.11, 0.35)	80 (65, 88)	-9.6% (-27.0, 1.4)	1.93 (0.88, 4.22)	0.10
	Middle	Homotypic	G1P[8] (N=4)	0.19 (0.12, 0.31)	81 (69, 88)	REF	REF	
		Partially heterotypic	G3P[8] (N=2), G4P[8] (N=1), G9P[8] (N=4), G12P[8] (N=2)	0.33 (0.24, 0.46)	67 (54, 76)	-13.9% (-29.8, 5.2)	1.71 (0.97, 3.01)	0.06
		Fully heterotypic	G2P[4] (N=10)	0.35 (0.25, 0.49)	65 (51, 75)	-15.8% (-34.6, 0.6)	1.81 (1.02, 3.21)	0.04
	Low	Homotypic	G1P[8] (N=2)	0.20 (0.08, 0.50)	80 (50, 92)	REF	REF	
		Fully heterotypic	G2P[4] (N=1)	0.65 (0.18, 2.35)	35 (-135, 82)	-44.7% (NC†)	3.18 (0.57, 17.80)	0.19
	RV5	High	Homotypic	G1P[8] (N=7), G3P[8] (N=4)	0.12 (0.08, 0.16)	88 (84, 92)	REF	REF
Partially heterotypic			G2P[4] (N=5), G9P[8] (N=2), G12P[8] (N=3)	0.18 (0.13, 0.24)	82 (76, 87)	-6.2% (-13.0, 0.01)	1.54 (0.94, 2.52)	0.08
Middle		Homotypic	G1P[8] (N=2), G3P[8] (N=1)	0.45 (0.26, 0.76)	55 (24, 74)	REF	REF	
		Partially heterotypic	G2P[4] (N=2), G12P[8] (N=1)	0.48 (0.30, 0.77)	52 (23, 70)	-3.0% (-28.1, 32.1)	1.06 (0.54, 2.10)	0.86

\*Confidence intervals for the absolute difference in the VE calculated using bootstrapping estimation with 1000 resamples.

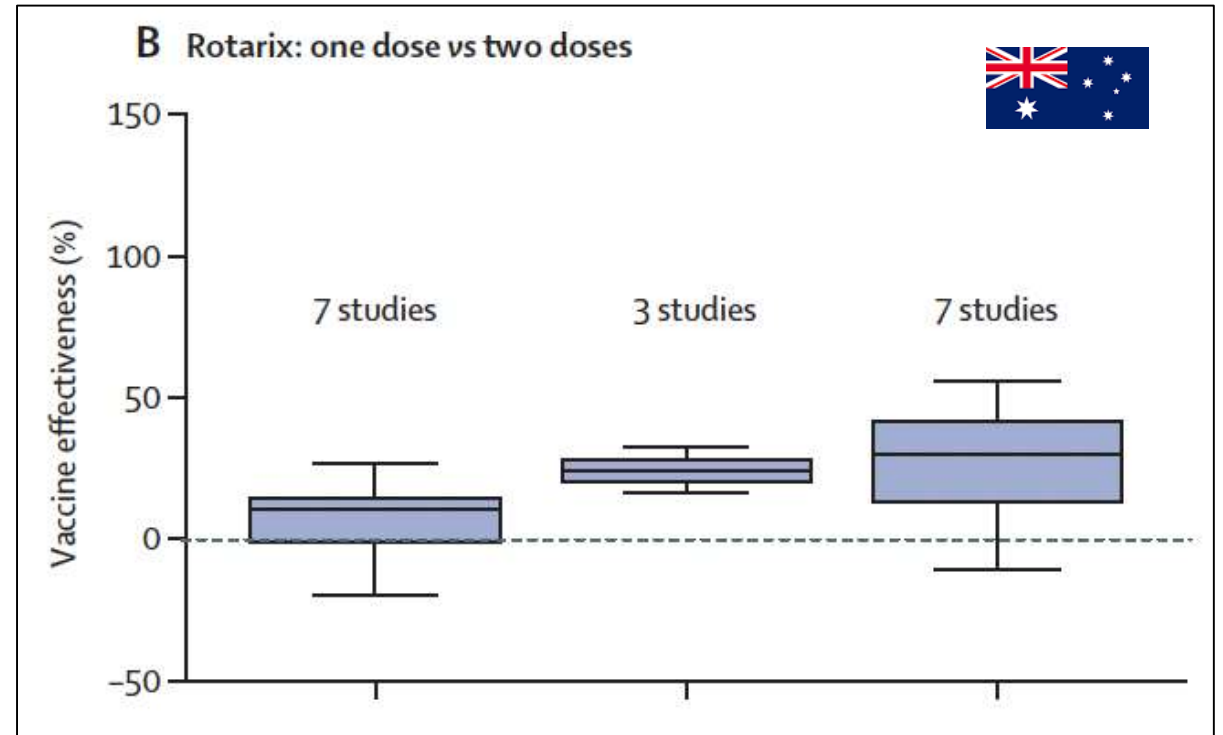
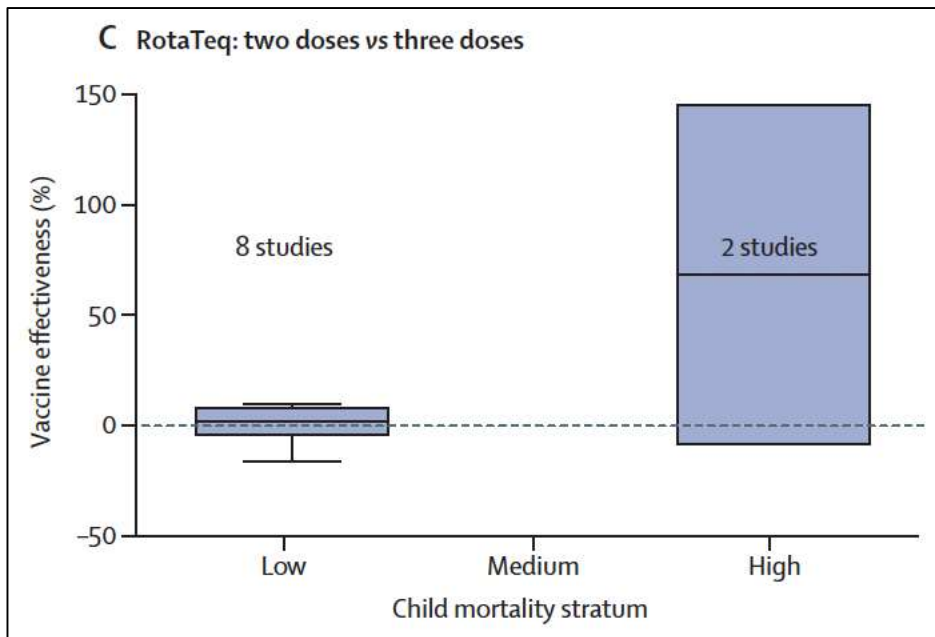
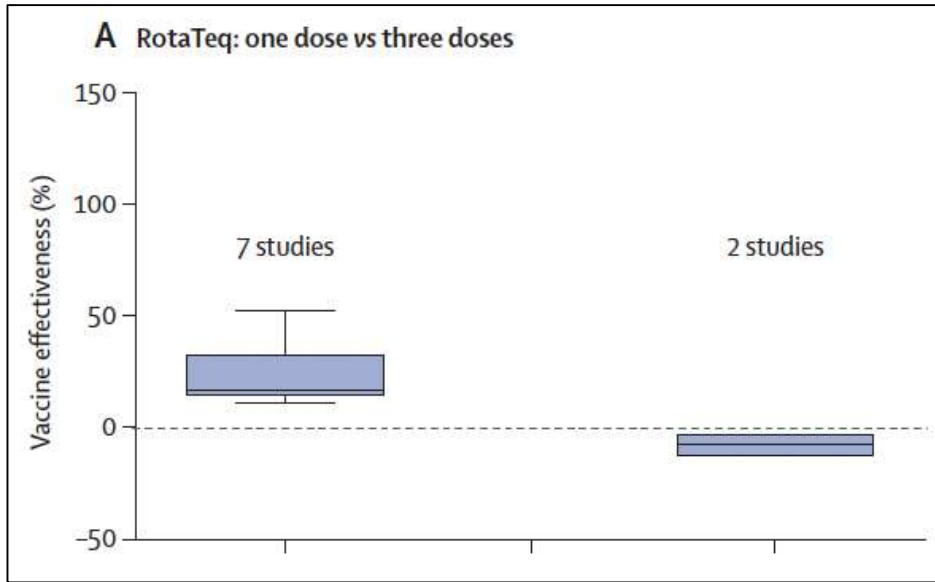
†NC=not calculable due to limited number of studies



**Peut-on poursuivre la vaccination avec  
Rotateq® quand elle a été démarrée avec  
Rotarix® ou inversement ?**

---

# Comparaison de l'efficacité vaccinale entre séries partielles et séries complètes



*Lancet Glob Health 2020; 8: e1195–202*

# Innocuité et immunogénicité du Rotavac et du Rotasiil administrés chez les nourrissons indiens en bonne santé

	Single vaccine regimen	Mixed vaccine regimen	Seroresponse rate difference (95% CI)
Number of participants	601	1238	..
Number of participants with seroresponse*	178	415	..
Seroresponse rate (95% CI)	29.6% (26.1–33.4)	33.5% (30.9–36.2)	3.9% (–0.7 to 8.3)
Four-fold increase in IgA antibodies vs baseline titre of $\geq 20$ IU/mL			
Number of participants	18	28	..
Percentage (95% CI)	3.0% (1.8–4.6)	2.3% (1.5–3.2)	..
IgA antibody titre of $\geq 20$ IU/mL vs titre $< 20$ IU/mL at baseline			
Number of participants	160	387	..
Percentage (95% CI)	26.6% (23.2–30.3)	31.3% (28.7–33.9)	..

\*Seroresponse was defined as a four-fold increase in IgA antibody titres after the third vaccine dose when baseline titre was 20 IU/mL or more, or an IgA antibody titre of 20 IU/mL or more after the third vaccine dose when baseline titre was less than 20 IU/mL.

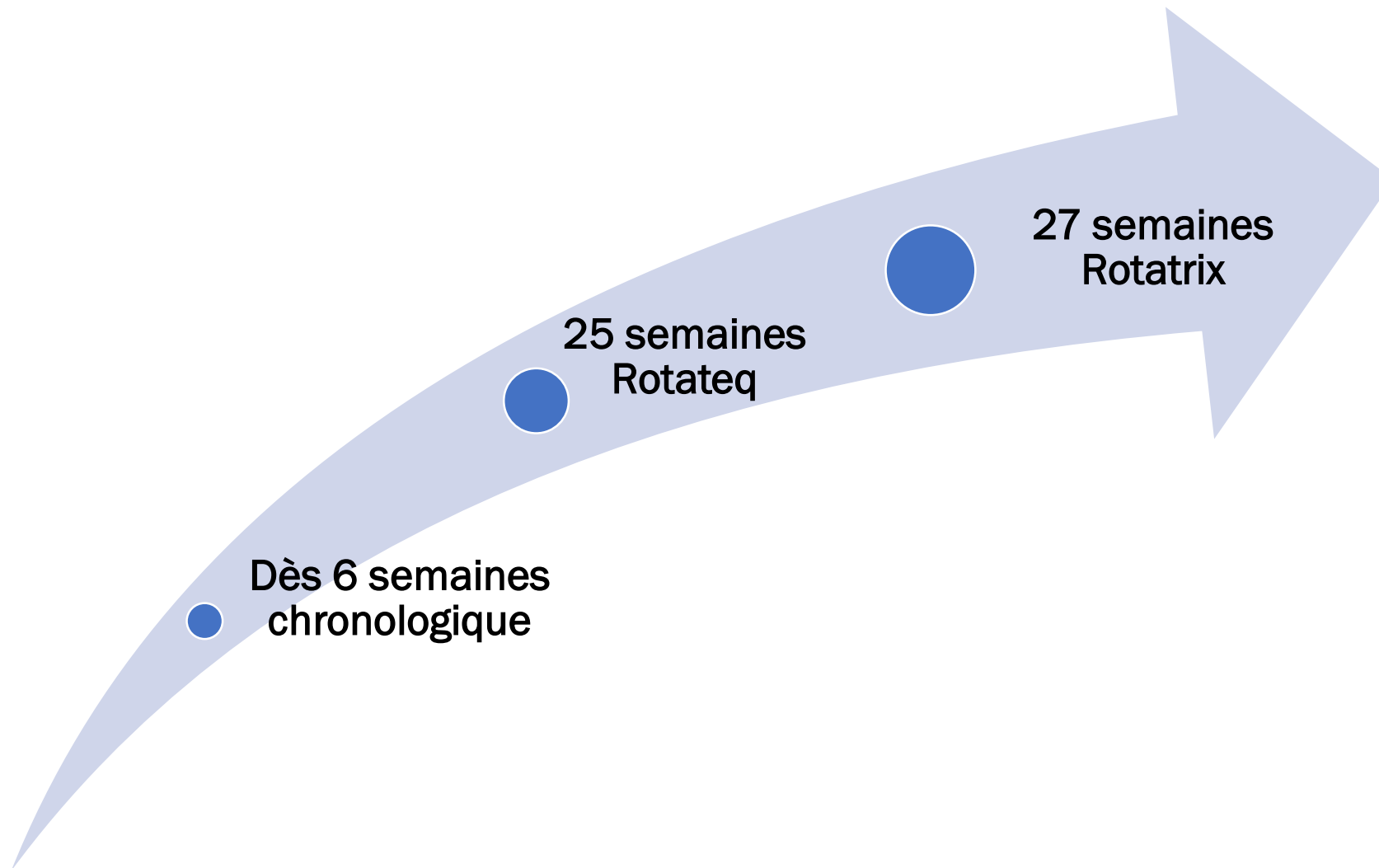


**Peut-on vacciner les prématurés ?**

---

# Peut-on vacciner les prématurés ?

---



**Existe-t-il une transmission du virus vaccinal à l'entourage et donc un risque pour les immunodéprimés ?**

---

# Existe-t-il une transmission du virus vaccinal à l'entourage et donc un risque pour les immunodéprimés ?

---

**J1**

**Vaccination**

**J7**

**Pic d'excrétion**



**Terrain  
d'immunodépression**

**Doit-on et peut-on vacciner un nourrisson  
ayant eu précocement une GEA à RV  
documentée ?**

---



**La vaccination anti-rotavirus est-elle intéressante  
sur le plan coût- efficacité ?**

---

# Économie de la santé - Définir le coût économique de maladies

---

## **Direct (medical) costs**<sup>1-4</sup>

- Hospitalisations
- Medical care
- Pharmaceuticals
- and vaccines...

***Easy to estimate***

## **Indirect (social) costs**<sup>3,5</sup>

- Lost work-productivity for care givers
- Transport costs
- Cost of additional nappies
- Lost earnings from premature death

***Difficult to estimate***

## **Intangible costs**

- RVGE distressing for the child
- Distressing for the parents
- Disruption to family life

***Very difficult to estimate***

# Analyse du ratio coût-efficacité de la vaccination anti-rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans au maroc



Deux types d'évaluation dans le modèle pharmaco-économique :

1. Analyse des coûts
2. Analyse coût-efficacité

Rotarix plus économique comparé aux autres vaccins à 3 doses et surtout quand les coûts sociétaux sont pris en considération.

Poster affiché lors du 10<sup>ème</sup> congrès de la Somipev- Marrakech 2022

Présenté au 10<sup>ème</sup> Congrès SOMIPEV | 2 au 4 Décembre 2022 | Marrakech, Maroc

## ANALYSE DU RATIO COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION ANTI-ROTAVIRUS CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE CINQ ANS AU MAROC

Youness Lagoubi,<sup>1</sup> Amadou Barry,<sup>1</sup> Mohammed Bouskraoui,<sup>2</sup> Jorge A. Gomez,<sup>3</sup> Ahmed Mohy<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>GSK, Casablanca, Maroc, <sup>2</sup>Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc, <sup>3</sup>GSK, Buenos Aires, Argentine, <sup>4</sup>GSK, Wavre, Belgique

### Contexte

En 2010, le Maroc a introduit la vaccination anti-rotavirus dans le programme national d'immunisation (PNI) pour lutter contre les gastro-entérites à rotavirus (GERV) qui peuvent être fatales chez les enfants<sup>1</sup>

**Objectif** : Comparer les **coûts totaux de la vaccination** et le **ratio coût-efficacité** de l'implémentation de trois différents vaccins antirrotavirus dans le PNI Marocain chez les enfants nés en 2022, du point de vue santé-publique et de la société, à l'aide d'une **analyse pharmaco-économique**

### Méthodologie

Deux types d'évaluation ont été rapportés dans le modèle pharmaco-économique :

- Analyse des coûts** : comparé les coûts de trois vaccins antirrotavirus ; les conséquences ou les résultats des vaccins n'ont pas été pris en compte
- Analyse coût-efficacité** : une évaluation économique complète qui a comparé les trois vaccins antirrotavirus en termes de coûts et d'efficacité

Vaccins	Rotavirus humain, vivant atténué, vaccin oral (HRV)	Vaccin antirrotavirus, vivant, oral, pentavalent (BRV)	Vaccin antirrotavirus, vivant atténué oral, (BRV-PV) (lyophilisé)
Forme	Rotarix : GSK, Belgique	Rotatag : Merck, USA	RotaShield : Serum Institute of India, India
Nombre de doses par enfant complètement vacciné	2	3	3
Prix par dose	\$6,50*	\$5,20*	\$3,00*
Nombre de flacons/tubes par carton	50	25	50 poudre et 50 diluant
Nombre de doses par flacon/tube	1	1	1
Volumes de stockage (cm <sup>3</sup> )	17,12	46,25	35,14

### Organigramme du modèle de l'analyse coût-efficacité

**Étape A : Module la maladie naturelle**

**Modèle sur la maladie naturelle**

- Coût :** Soins à domicile, Visites médicales, Hospitalisations, Coûts non médicaux directs, Perte de productivité
- Charges (DALY/DALY) :** GERV traités à domicile, GERV nécessitant des visites médicales, GERV nécessitant des hospitalisations, Décès liés à la GERV

**Étape B : Module (maladie naturelle + système de contrôle des interventions)**

**Modèle sur la maladie naturelle + système de contrôle en place**

- Coût :** Soins à domicile, Visites médicales, Hospitalisations, Coûts non médicaux directs, Perte de productivité, Coûts totaux de la vaccination, Effets secondaires de la vaccination
- Charges (DALY/DALY) :** GERV traités à domicile, GERV nécessitant des visites médicales, GERV nécessitant des hospitalisations, Décès liés à la GERV, Effets secondaires de la vaccination, Décès dus aux effets secondaires de la vaccination

### Composantes des coûts incluses dans l'analyse des coûts et Analyse coût-efficacité

Analyse	Analyse des coûts		Analyse coût-efficacité	
	Pays payeur	Société (pays payeur + futur)	Pays payeur	Société (pays payeur + futur)
<b>Coûts de la vaccination</b> (acquisition du vaccin ajustée en fonction des déchets, administration de vaccin, gestion des déchets)	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Coûts de la chaîne d'approvisionnement</b> (Transport international, manutention et stockage, transport local)	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Coûts pour joindre l'unité de soins</b> (transport pour recevoir le vaccin)	Non	Oui	Non	Oui
<b>Coûts de la prise en charge de la gastroentérite</b> (soins à domicile, visites médicales, hospitalisation)	Non	Non	Oui	Oui
<b>Coûts non médicaux directs</b> (transport pour traiter la gastroentérite)	Non	Non	Non	Oui
<b>Perte de la productivité des tuteurs pour gérer la gastroentérite</b>	Non	Non	Non	Oui

\* Le coût de la participation des tuteurs a été estimé sur la base de l'approche conventionnelle consistant à répartir le coût de transport et le nombre moyen d'heures de perte de productivité sur le nombre de vaccins administrés ensemble lors de la même séance (supposé être 3 vaccins).

### Principales hypothèses de l'analyse coût-efficacité

- L'efficacité du vaccin (EV) a été supposée à (41,5 %) pour les 3 vaccins à schéma de vaccination complet, et pour les 4 états de la gastroentérite (soins à domicile, visites médicales, hospitalisation et décès)
- Des décrets de l'EV ont été appliqués en raison de doses suivantes manquantes ; réduction relative de l'EV de 10,0 % entre la première et la deuxième dose du vaccin à 2 doses ; 2,4 % (entre la première et la deuxième dose) et 19,6 % (entre la deuxième et la troisième dose) pour les vaccins à 3 doses\*

### Estimations de la couverture vaccinale

Dose N°	Couverture
1	99,0 %*
2	99,0 %*
3	93,0 %*

\*Estimations de l'OMS et de l'UNICEF de la couverture vaccinale du DTCT1 (2021). \*Couverture supposée égale à la première dose. \*Données du ministère de la Santé au Maroc.

### Résultats

**Estimation de la cohorte de naissance marocaine 2022 : 670,000<sup>5</sup>**

**Estimation du nombre de nourrissons ayant reçu ≥ 1 dose de vaccin antirrotavirus : 663,300<sup>6</sup>**

\*Basé sur les estimations de l'OMS/UNICEF de la couverture vaccinale du DTCT1, qui ont été utilisées comme approximation de la couverture par la première dose du vaccin antirrotavirus puisque les deux vaccins sont généralement administrés au cours de la même session.

#### Résultats du scénario de base de l'analyse coût-efficacité

Vaccin	Coût du pays payeur	HBRV	BRV-PV
Par enfant complètement vacciné	\$14,00	\$17,16	\$10,26
<b>Coût sociétal (pays payeur + soignant)</b>			
Par enfant complètement vacciné	\$22,08	\$29,28	\$22,38

### Conclusion

HRV a démontré un plus grand bénéfice pour la santé par rapport aux vaccins à 3-doses. HRV étant plus économique comparé aux autres vaccins à 3-doses et surtout quand les coûts sociétaux sont pris en considération.

### ICER actualisés

Comparaisons de vaccins	HRV vs. HBRV	HRV vs. BRV-PV
Perspective du pays payeur	HRV était dominant	\$258,872
Perspective sociétale (pays payeur + soignant)	HRV était dominant	HRV était dominant

Une intervention de soins de santé est qualifiée de « dominante » lorsqu'elle présente des avantages supérieurs à un coût inférieur par rapport à d'autres options.

### Conclusion

HRV a démontré un plus grand bénéfice pour la santé par rapport aux vaccins à 3-doses. HRV étant plus économique comparé aux autres vaccins à 3-doses et surtout quand les coûts sociétaux sont pris en considération.

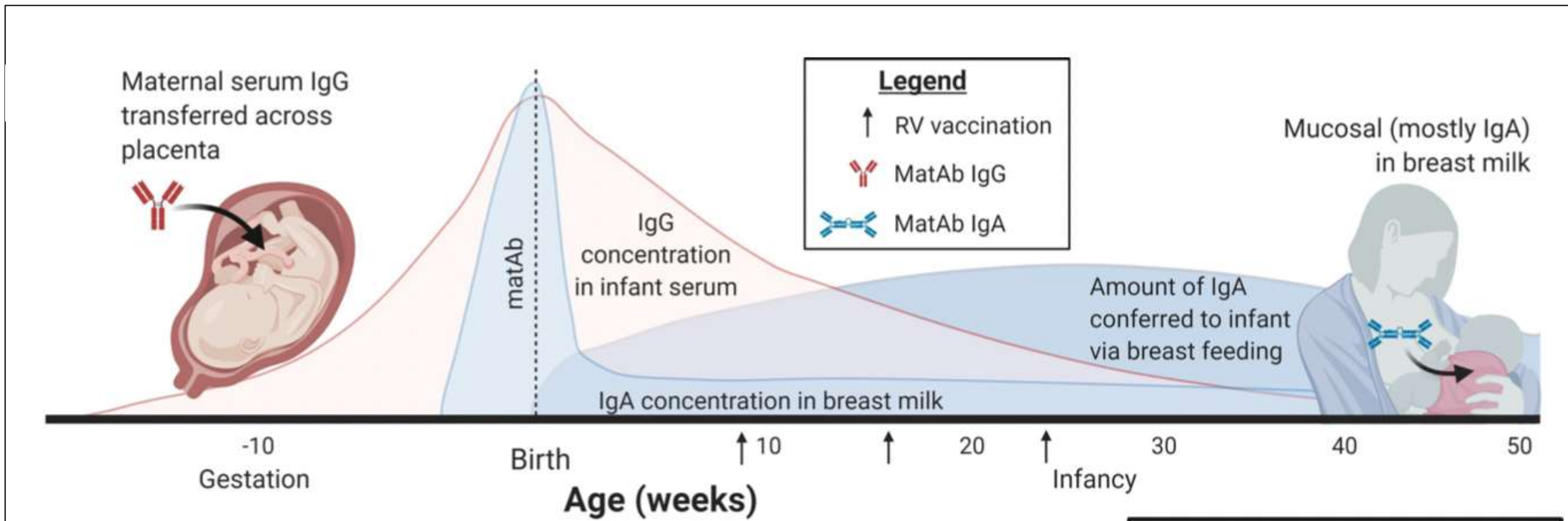
### Bibliographie

1. Beutels M et al. J Med Res 2015;37:844-53. 2. WHO Revolving Fund Pliers. 2021. <https://www.who.int/> [Consulté le 18 mai 2022]. 3. Logothetis T et al. Health Policy Plan. 2018;33(2):204-14. 4. Tison L et al. Vaccine. 2011;29:7463-73. 5. Le Maroc en chiffres 2019. 2019. [68<sup>ème</sup> édition. Accessible Here](https://www.hcp.ma/). [Consulté le 18 mai 2022] **Remerciements** : L'étude rapportée a été financée par GlaxoSmithKline Biologics SA. Les auteurs remercient Bella Dragova-Maurin de GSK, pour la gestion de la publication. Les auteurs remercient également Costello Medical pour l'assistance éditoriale et la coordination de la publication, au nom de GSK, et reconnaitent Camille Dhérel et Camille Thomas, Costello Medical, Royaume-Uni pour la rédaction médicale et l'assistance éditoriale basée sur la contribution et la direction des auteurs. **Divulgations** : L'évaluation économique a été réalisée en adaptant un modèle pharmaco-économique paramétré par GSK. **AB** est un employé de GSK. **YL, JG et AM** sont employés et actionnaires de GSK. **MB** a reçu des honoraires de consultation de GSK pour cette étude.

**Est-il nécessaire de vacciner mon enfant  
si je l'allaite ?**

---

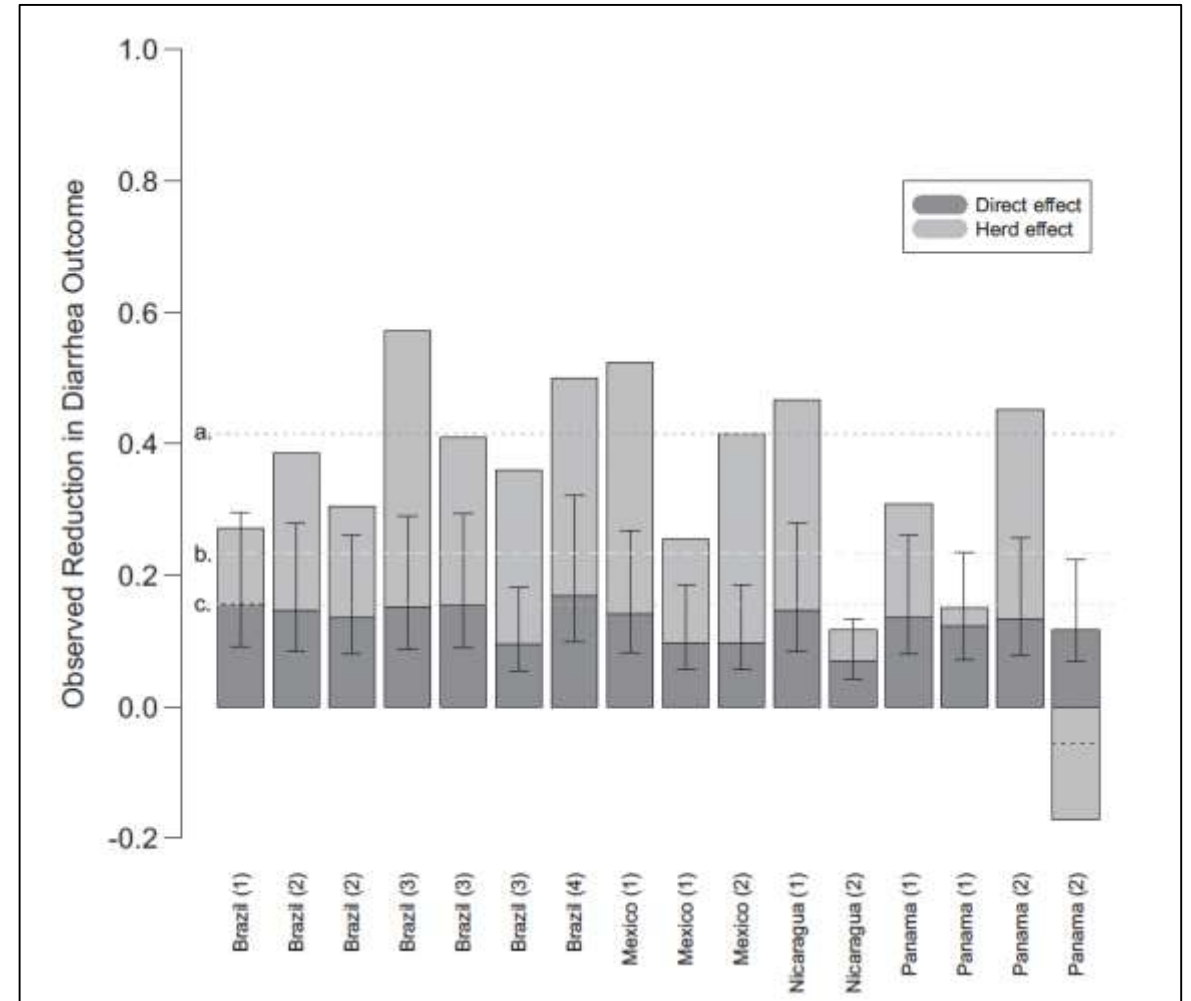
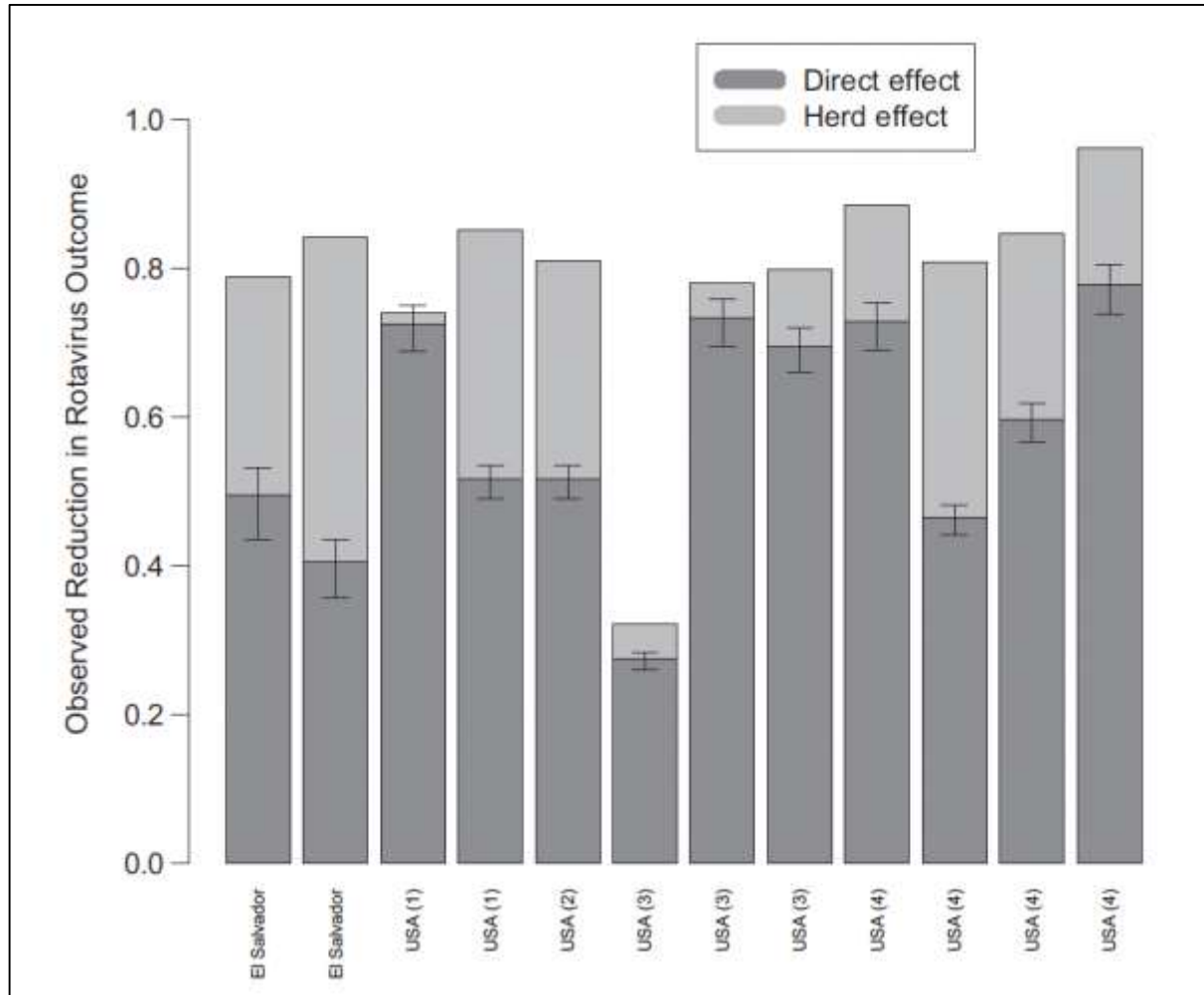
# L'interférence des anticorps maternels et efficacité du vaccin anti-rotavirus dans les pays en développement



**Y-a-t-il une immunité du groupe  
avec la vaccination anti-rotavirus ?**

---

# Estimation de l'effet d'immunité collective du vaccin anti-rotavirus





Site : <http://www.somipev.ma>  
Contact : [mbouskraoui@gmail.com](mailto:mbouskraoui@gmail.com)