

Semaine de la Vaccination 2010

Actualités Vaccinales InfoVac

Vaccins Rotavirus

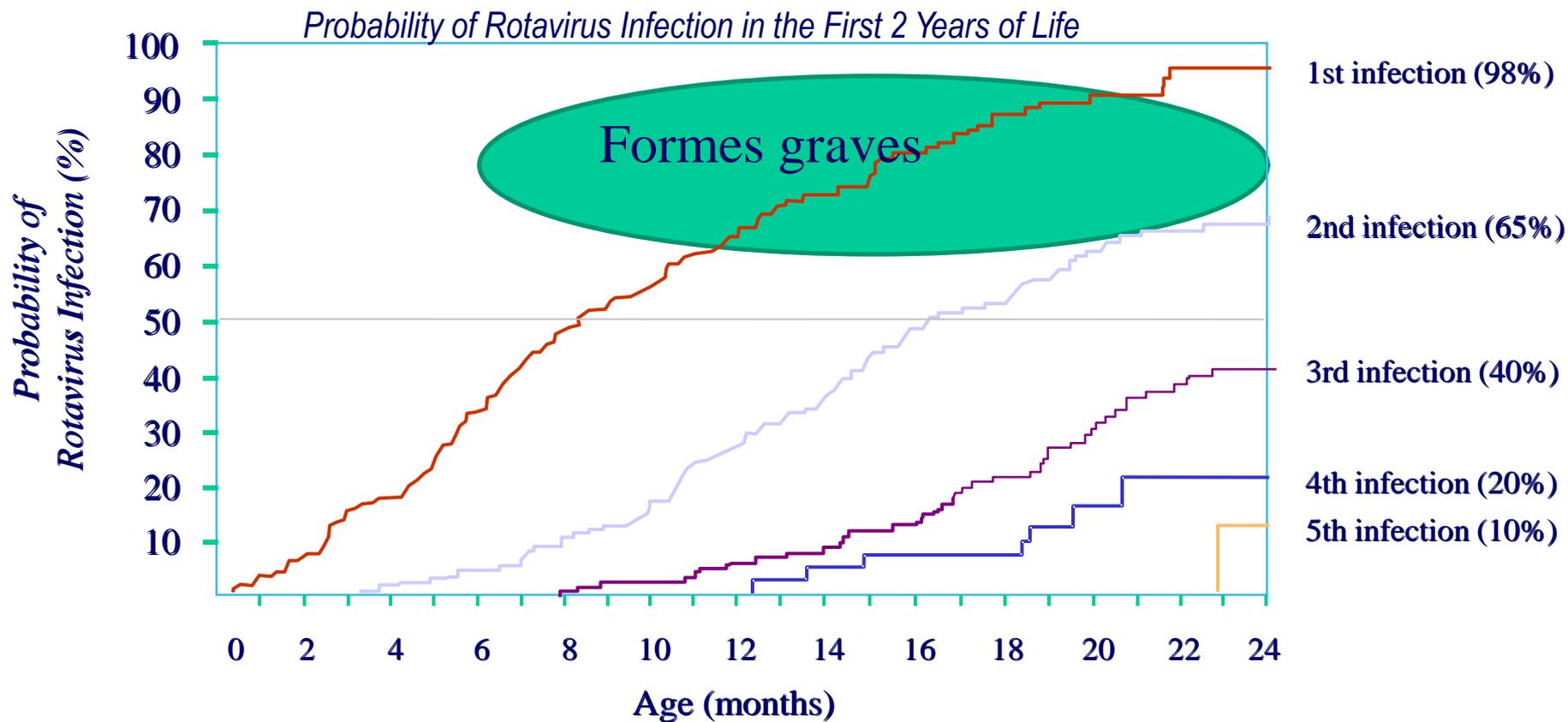
Robert Cohen

InfoVac – CHI Créteil

Rotavirus

- Nb génotypes-phénotypes
- Virus très transmissibles, très contagieux
- Tous les enfants ont été en contact avec le rotavirus dans les 2 ~ 3 premières années
- Des réinfections peuvent survenir tout au long de la vie mais donnent généralement des symptômes moins marqués
- Formes les plus sévères
 - Entre 6 mois et 2 ans
 - 1^{er} épisode

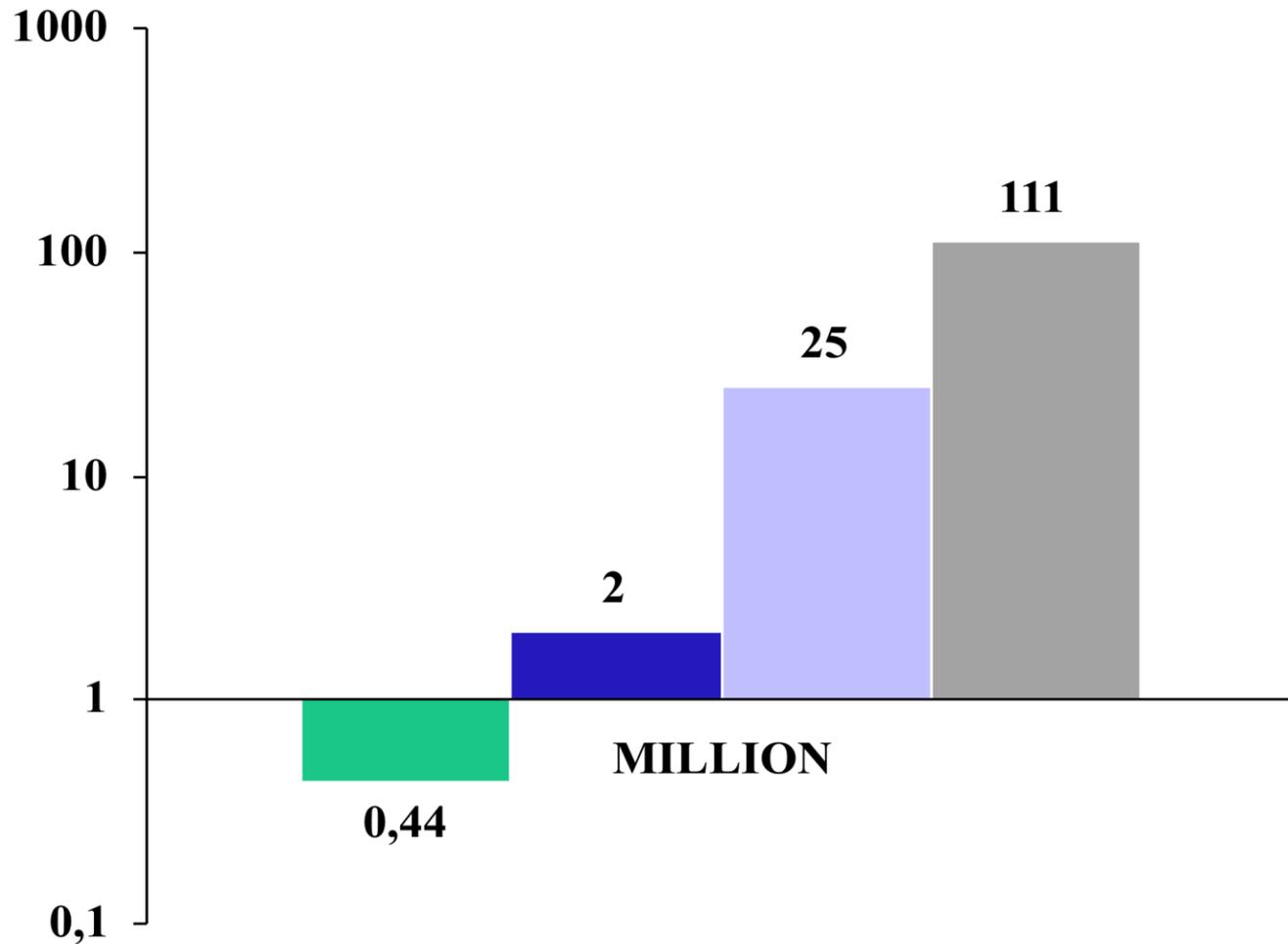
Tous les enfants seront infectés
par le rotavirus dans les 2 premières années de vie



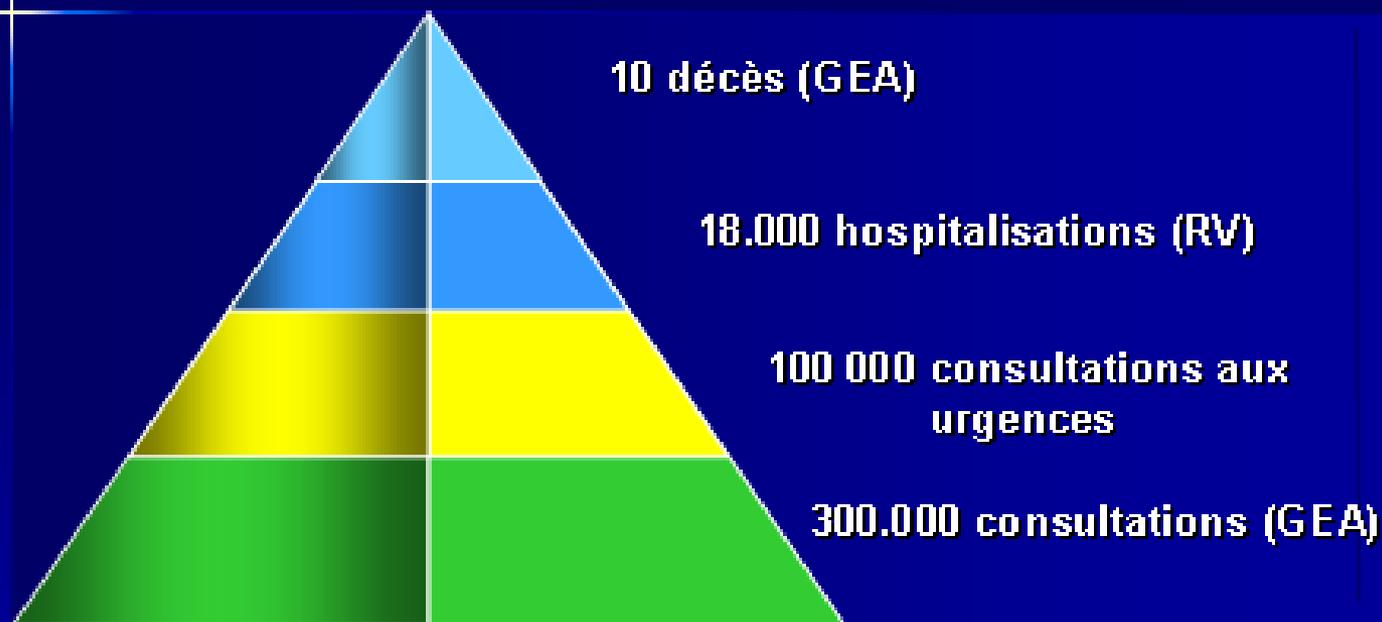
Impact du rotavirus dans le monde

2003

■ Deaths ■ Inpatients ■ Outpatients ■ Domestic episodes

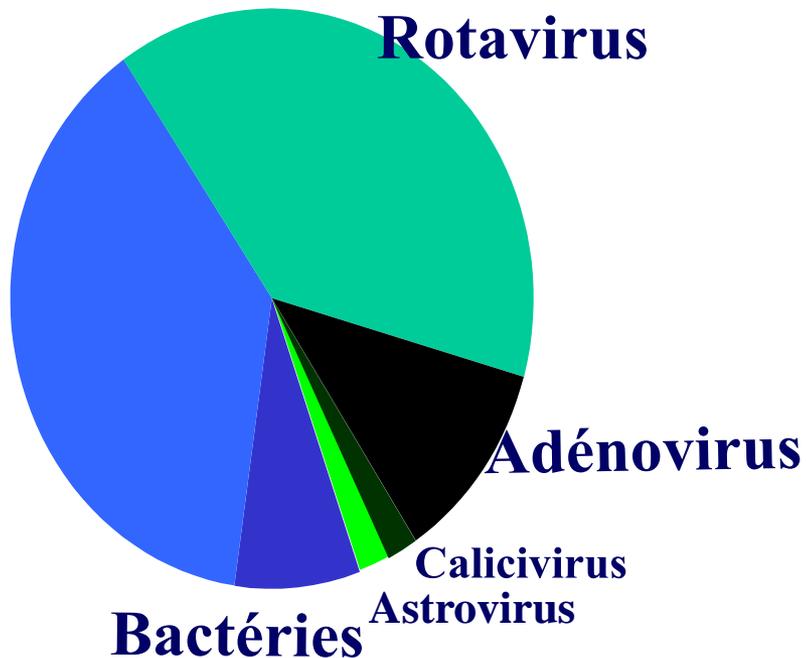


Gastro-entérites aiguës en France – Impact en Santé Publique



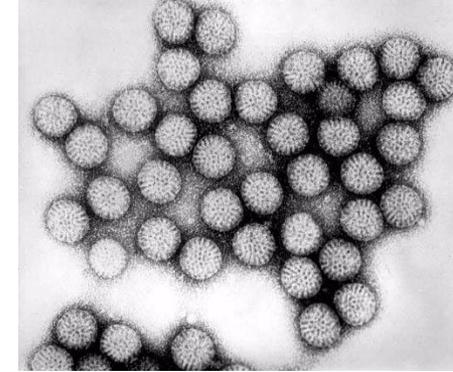
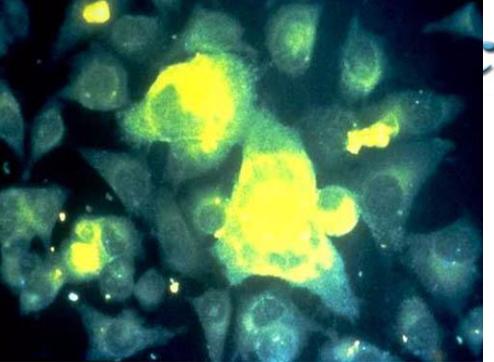
ROTAVIRUS dans les pays industrialisés

Hospitalisations pour diarrhées sévères chez l'enfant



Epidémies hivernales Enfants de 9 à 15 mois

- 70% des diarrhées virales de l'enfant < 2 ans
 - 20-50 % des diarrhées aiguës hospitalisées
 - Gravité modérée
Mortalité en diminution
- Estimation **annuelle**
- 50 aux USA
 - 10 à 20 en France



VRS

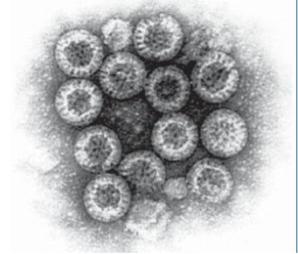
- Contagiosité
 - 2 à 3 jours avant le début du sifflement
 - plusieurs jours → semaines après
- Survie du virus
 - 55 ° C : quelques minutes
 - 37 ° C : 10 % de virus viables à 24 heures
 - 4 ° C : 1 % de virus viables à 1 semaine

ROTAVIRUS

- Contagiosité
 - avant le début de la diarrhée
 - 10 à 12 jours après
 - survie du virus sur les surfaces
- Survie du virus
 - 10¹¹ particules/gramme de selles
 - sur les surfaces persiste en gardant son infectivité plusieurs mois
 - résiste à nombre de désinfections de surface

20% des hospitalisations pour GE à Rotavirus semblent liées aux soins 7
Smith Pediatr Infect Dis J 2008;27:54

Denehy PIDJ 2006;25:1123



	OR	IC95%
Pas d'allaitement		
Av 6 mois	5,1	1,9-13,3
Av 2 ans	2	1,2-3,3
PN < 2,5 kg		
Av 2 ans	2,8	1,6-5
Crèche		
Av 2 ans	2,1	1,05-2,2
2 à 4 ans	3	1,8-5,3
Medicaid ou pas d'assurance		
Av 2 ans	2,1	1,4-3,2

Risques de gastroentérite à rotavirus sévère

Rotarix®

- Vivant, atténué, voie orale
- **Monovalent**, G1P1A [P8] dérivé de la souche humaine 89-12
 - Partage des épitopes neutralisants avec des RV G1, G3, G4, et G9
- 2 doses à partir de 6-14 semaines d'âge à 1 à 2 mois d'intervalle
- Co-administration avec les vaccins habituels (D,T, Ca, Polio, Hep B, Hib, Prevenar®, Men C)
- > 70.000 enfants inclus



Rotateq®

- Vivant, atténué, voie orale
- **5 valences** d'origine bovine « réassorties » avec des vaccins humains
- 3 doses à partir de 6 semaines a > 1 mois d'intervalle
- Co-administration avec les vaccins habituels (D,T, Ca, Polio, Hep B, Hib, Prevenar®, Men C)
- > 70.000 enfants inclus

Pas d'études comparant les 2 vaccins
Excellente efficacité des deux vaccins

Rotateq® : Efficacité en fonction de la sévérité de la maladie – Population mITT

Nombre de cas (une saison de rotavirus)		
	Vaccin (n)	Placebo (n)
Population vaccinée	2 834	2 839
Population mITT	2 220	2 317

Sévérité de la GEA			% d'efficacité	IC 95 %
Toute sévérité	82	317	74,2	[67,0 - 80,0]
Sévère*	1	51	98,0	[88,3 - 100,0]

Vesikari T. and col., NEJM, 2006;354:23-33

*Score de sévérité de la GEA à rotavirus > 16 sur 24

Rotateq® : Réduction des hospitalisations et des consultations aux urgences pour GEA à rotavirus – Population mITT

Nombre de cas				
Population vaccinée	Vaccin (n) 34 035	Placebo (n) 34 003	% de réduction	IC 95 %
Hospitalisations	10	187	94,7	[89,3 – 97,3]
Consultations Services d'urgence	28	279	90,0	[84,4 - 93,6]

Vesikari T. and col., NEJM, 2006;354:23-33

Rotarix® : Efficacité de la vaccination en Europe (2 ans)

	Vaccin Rotavirus n=2572 (%)	Placebo n=1302 (%)	Efficacité %	IC95%
GE à Rotavirus	85 (3)	204 (15,6)	78,9	72,7-83,8
GE à Rotavirus sévère	24 (0.9)	127 (9.7)	90,4	85,1-94,1
GE à Rota → Hospitalisation	2 (0.07)	25 (1,9)	96	83,8-99,5

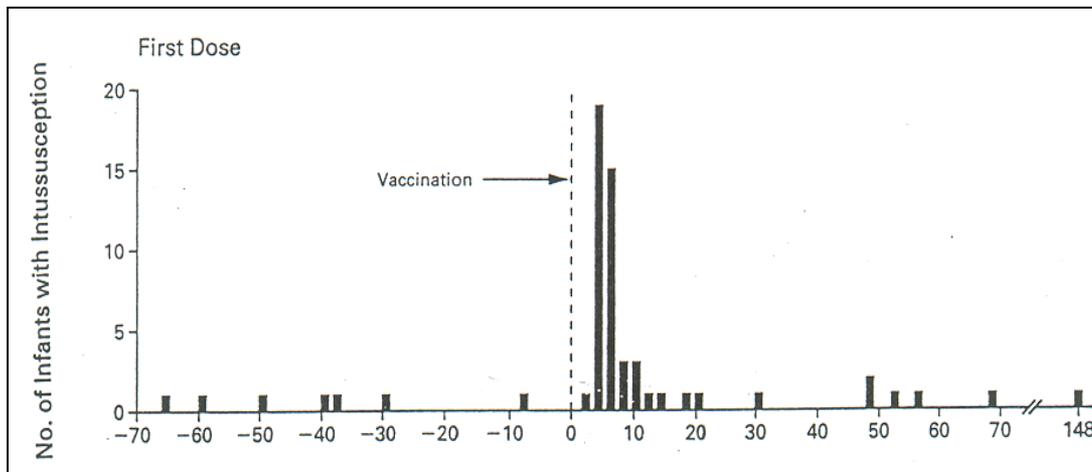
Rotarix® : Efficacité de la vaccination en Europe (2 ans)

	Vaccin Rotavirus n=2572 (%)	Placebo n=1302 (%)	Efficacité %	IC95%
GE sévère	256 (10)	257 (20)	49,6	85,1-94,1
GE → Hospitalisation	27 (1)	48 (3,6)	71,5	53,4-82,9

Vesikari Lancet 2007;370:1757

Tolérance

- Études pré-AMM du Rotashield ®
 - 4000 patients
 - pas de mise en évidence du risque d'IIA
- En post-AMM mise en évidence du risque (VAERS)



Murphy et al, N Engl J Med 2001 344 564–72

VAERS Interprétation des données : cas observés vs attendus J1-J21 après administration (quelle que soit la dose)

ACIP oct. 2007

9,1 millions de doses distribuées [mars 2006 - 31 août 2007]

160 cas d' IIA (au 25 septembre 2007) :

- 47 dans les 21 jours après vaccination
- 27 dans les 7 jours

Groupes d' âges (en sem.)	Cas VAERS	Cas attendus
6-14	16	40
15-23	19	55
24-35	12	56
Total	47	151

Taux	IC 95 %	p
0,30	[0,20-0,44]	< 0,001



Tolérance vaccins Rotavirus actuels

- 140.000 patients dans les études comparatives
- 20.000.000 de doses/monde
- Pas d'augmentation du risque d'IIA, mais un risque minime ne peut être exclu à ce jour
- Pas de vaccination après 24 semaines

- **Compatibilité avec les autres vaccins :**
 - démontrée pour tous les vaccins non-vivants susceptibles d’être donnés avant l’âge de 6 mois
 - **non évaluée spécifiquement pour le BCG** – mais n’étant pas un vaccin viral, il n’induit pas d’effet antiviral susceptible d’empêcher une réplication suffisante d’un 2^e vaccin
 - **peuvent donc être donnés avec tous les vaccins du calendrier**

- **Risques si immunodéficience ?**
 - Non exclu – donc vaccins **contre-indiqués** si suspicion d’infection à VIH et/ou immunodéficience dans l’entourage

De nombreuses sociétés scientifiques recommandent l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons dans les pays industrialisés

- 3 sociétés savantes en France :
 - Groupe de Pathologie Infectieuse /Société Française de Pédiatrie
 - Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA)
 - Groupe Francophone d'Hépatologie, de Gastroentérologie et de Nutrition

- 2 sociétés savantes au niveau européen :
 - European Society for Paediatric Infectious Diseases
 - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition



L'OMS recommande l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons dans les pays industrialisés

- « Dans les pays industrialisés, la vaccination systématique des nourrissons pourrait réduire sensiblement le nombre élevé de consultations et d'hospitalisations d'urgence et contribuer à des économies sur les coûts directs et indirects considérables associés aux rotaviroses aiguës chez les tout-petits. »

- « **L'OMS recommande vivement l'introduction de la vaccination antirotavirus** aux programmes nationaux de vaccination des régions et pays où les données sur l'efficacité des vaccins font penser qu'elle pourrait avoir un impact notable sur la santé publique et où l'on dispose d'une infrastructure appropriée et de mécanismes de financement permettant d'utiliser durablement les vaccins. »

Rorarix® ou Rotateq® ?

Rotarix®

- Vaccin vivant atténué « humain » monovalent (G1P8)
- 2 doses
 - Mais PO ?
 - Plus « facile » à placer avant 24 semaines
- Manipulation source d'erreurs ?

RotaTeq®

- Vaccin « humain-bovin réassortant » Pentavalent
- 3 doses
- Manipulation plus facile



2 vaccins issus d'une technologie différente mais paraissant aussi efficaces et bien tolérés

Pas d'interchangeabilité **si les deux vaccins sont disponibles**

Vaccins Rotavirus

Effets Indésirables

- Un faux problème : la contamination par les ***circovirus***
- Un vrai problème : l'augmentation possible du risque d'**invagination** après la première dose
- Un rapport bénéfice/risque à évaluer
 - Collectif
 - Individuel (dans les pays où la vaccination n'est pas recommandée mais le vaccin disponible en pharmacie)
 - Questions pratiques
- Un rapport coût/bénéfice à réévaluer

Le faux problème : les circovirus

- Mars 2010 : découverte fortuite de la présence d'ADN du circovirus porcin de type 1 (PCV-1) dans le Rotarix®
- Mai 2010 : traces d'ADN de PCV1 et de PCV2 (sans particules virales) retrouvées dans le ROTATEQ®
- Le PCV-1 et 2 ne sont pas considérés comme pathogènes pour l'homme et sont fréquemment retrouvés dans de nombreux produits alimentaires...

PCV-1 / Rotarix®

- **22 juillet 2010** : le comité scientifique de l'EMA rend un **avis définitif sur Rotarix®** et réaffirme :

*« le rapport bénéfice/risque de Rotarix® est favorable et la présence de **très faibles quantités de particules virales** de PCV-1 ne pose pas de problème de santé publique »*

Clôture définitive de la procédure avec :

1. *Maintien de l'AMM de Rotarix® sans modification de son indication ni de ses conditions d'utilisation*
2. *Engagement de GSK à mettre en œuvre un nouveau procédé de fabrication permettant de mettre à disposition un vaccin dépourvu de PCV-1*

PCV-1 & 2 / RotaTeQ®

- **24 septembre 2010** : l'EMA rend un **avis définitif sur RotaTeQ®**

« la présence de **très faibles quantités de fragments d'ADN viral de circovirus de type 2 (PCV-2)** ne présente pas de risque pour la santé publique et le vaccin conserve un rapport bénéfice-risque favorable »

« les données fournies par Sanofi Pasteur MSD ont montré que **le vaccin contient de très faibles quantités de fragments d'ADN de PCV-2** et qu'**aucune particule virale PCV-1 ou PCV-2 n'a été retrouvée dans le vaccin** ; il n'y a donc aucun risque d'infection par ces virus »

Le producteur s'engage à prendre les mesures nécessaires pour s'assurer de la mise à disposition d'un vaccin sans fragments d'ADN de PCV

Où en sommes-nous aujourd' hui ?

- Les procédures d' évaluation sont closes pour les 2 vaccins

European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of RotaTeq

Very low levels of porcine circovirus type 2 DNA fragments in the oral vaccine pose no risk to public health



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 September 2010
EMA/CHMP/394406/2010
Press Office

- L'AFSSAPS a ré-autoriser la **la commercialisation du Rotarix** Rotarix® en janvier 2011 en soulignant « *que ces **circovirus** ne présentent pas de danger pour la santé humaine, et qu'aucun signal de pharmacovigi-lance n'a été rapporté...* »
- Cependant, si cette contamination n'entraîne pas de trouble, elle donne aux vaccins une mauvaise image, sous l'angle de la qualité des vaccins

« Buy one



... Get 2 or 3 »



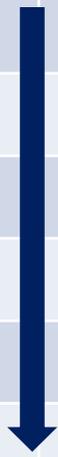
Un vrai problème

L'augmentation possible du risque
d'invagination

Etude australienne ESPID 2010

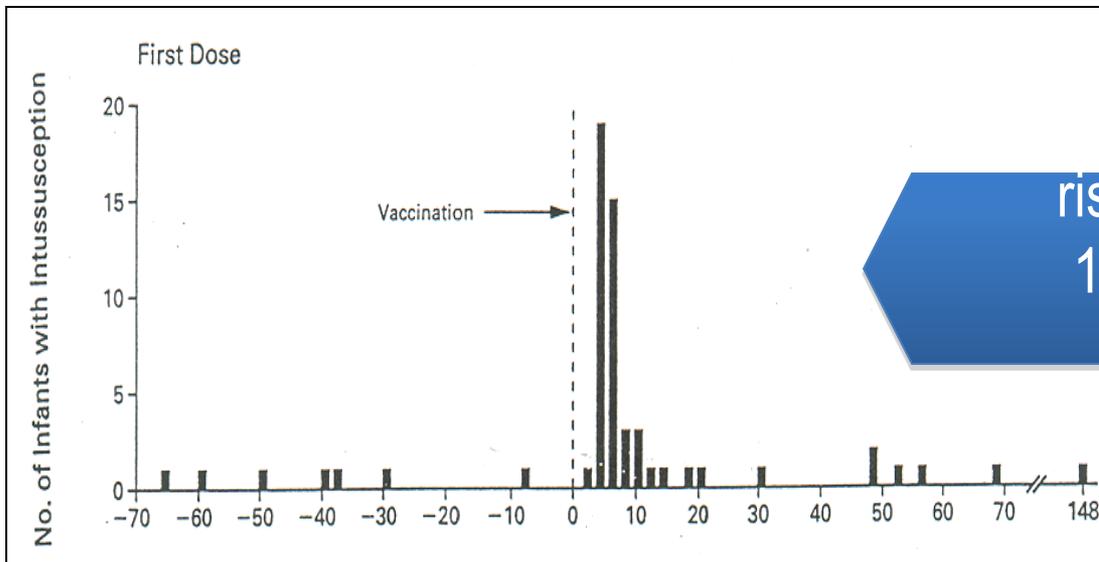
Incidence des IIA en Australie dans la première année de vie
Avant l'implémentation des vaccins Rotavirus

Age (mois)	Incidence	IC 95%
1	1.5	0.9-2.4
2	4.5	3.1-5.4
3	7.8	6.3-9.5
4	10.3	8.6-12.2
5	12.3	10.4-14.4
6	12.5	10.6-14.6
7	10.7	8.8-12.7
8	12.3	10.4-14.4



L'histoire du Rotashield®

- Études pré-AMM du Rotashield®
 - 4000 patients
 - pas de mise en évidence du risque d'IIA
- En post-AMM mise en évidence du risque (VAERS)



risque attribuable au vaccin
1 cas pour 10 000 enfants
vaccinés

Le développement du Rotarix® et du ROTATEQ®

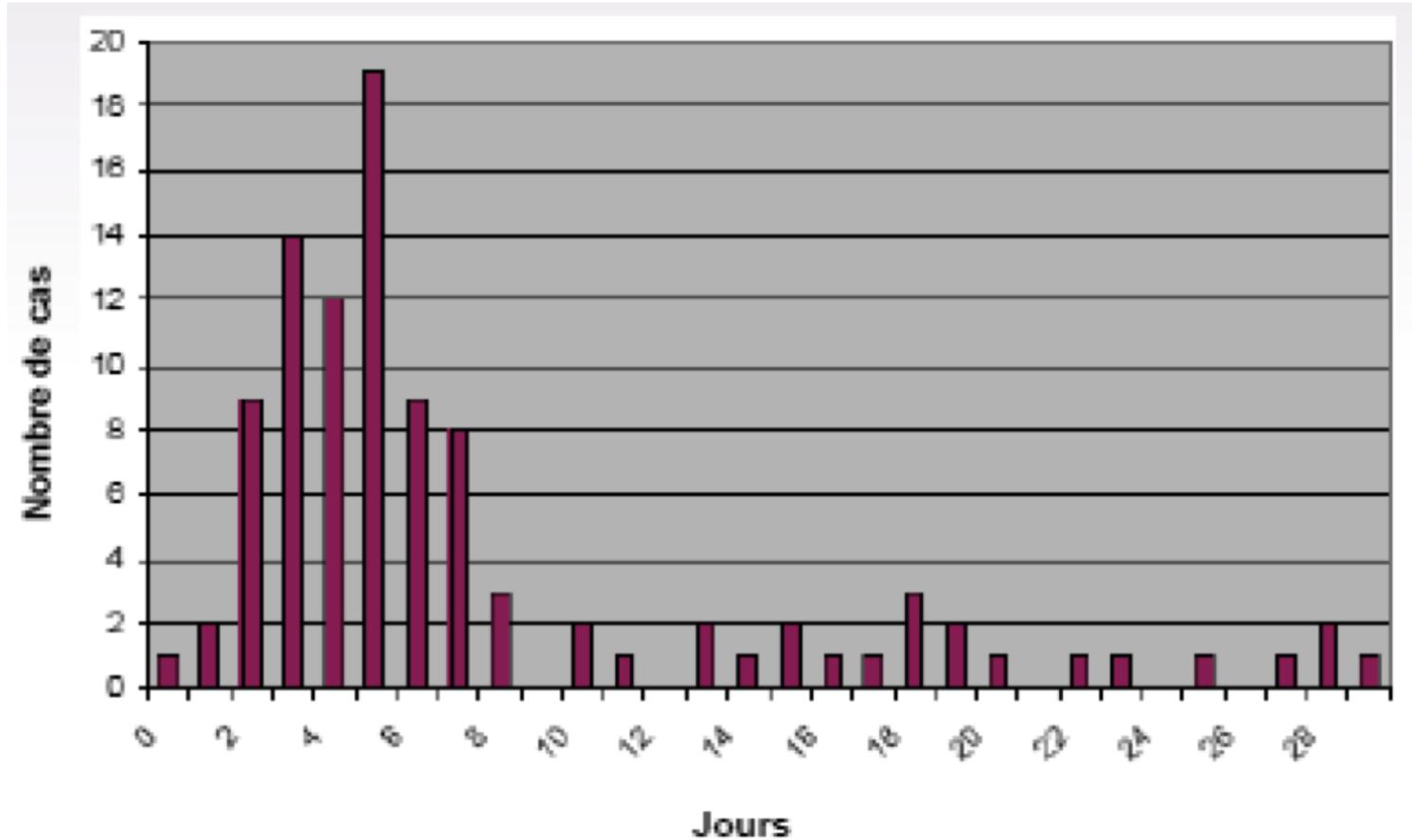
- Les études ont comporté plus de 100.000 enfants
- Non pas pour démontrer l'efficacité de ces vaccins (qq centaines suffisaient)
- Mais pour rendre improbable un risque d'IIA à ce niveau d'incidence
- Rien n'avait été observé

Rotarix[®] : suivi post-AMM des invaginations

Pharmacovigilance USA : 1.000.000 de vacciné

	Dose	Cas observés	Cas attendus (range)	Observés/Attendus
7 jours suivant la prise	Dose 1	2	5-9	0,36
	Dose 2	0	0	0
30 jours suivant la prise	Dose 1	5	23-37	0,21
	Dose 2	1	0	0,03

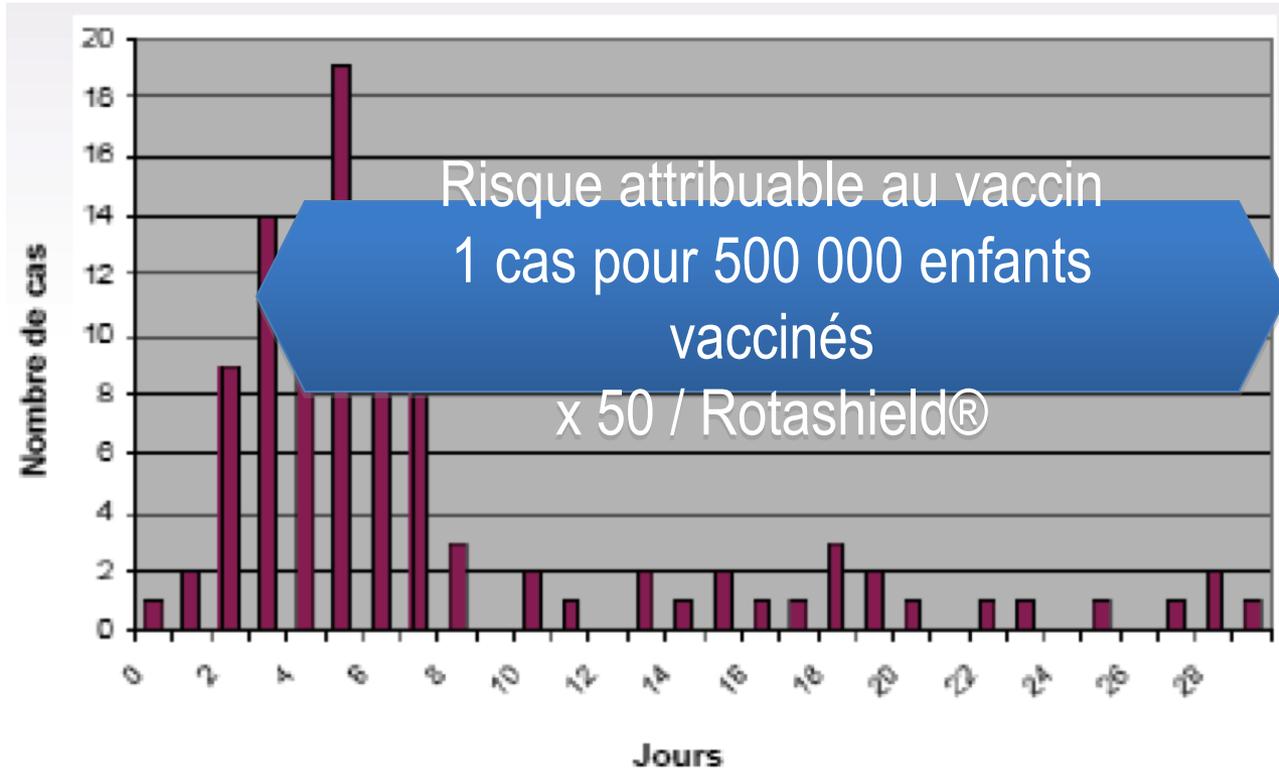
Invaginations et vaccins Rotavirus Pharmacovigilance (Monde) Rotarix®



Invaginations et vaccins Rotavirus

Pharmacovigilance

Rotarix®

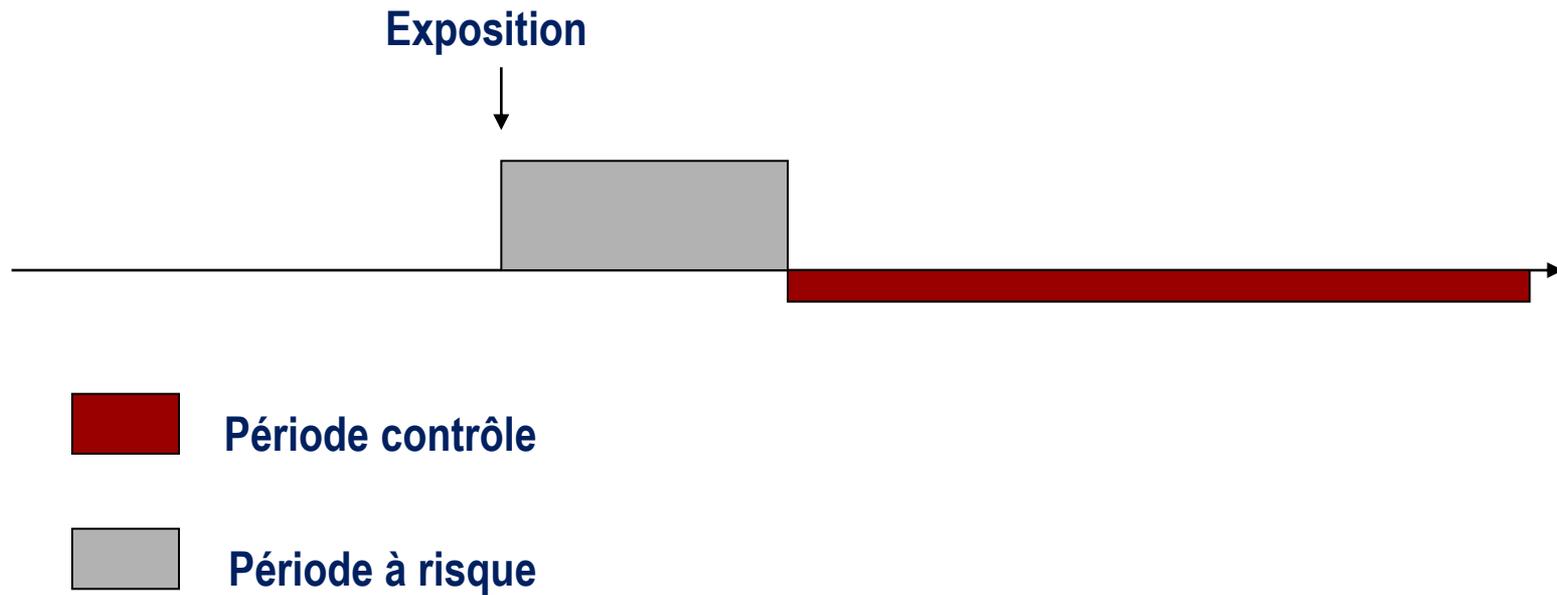


Rotarix[®] : cas d' IIA observés et attendus

dose	Age (mois)	N vaccinés	J1-J7			J1-21		
			N cas Observés	N cas Attendus	RR	N cas Observés	N cas Attendus	RR
1	1-3	160.000	3	1	3,45 0.7-10	4	3	1,53 0,4-4
2	3-5	160.000	2	2	1 0.1-4	5	6	0,9 0,3-2

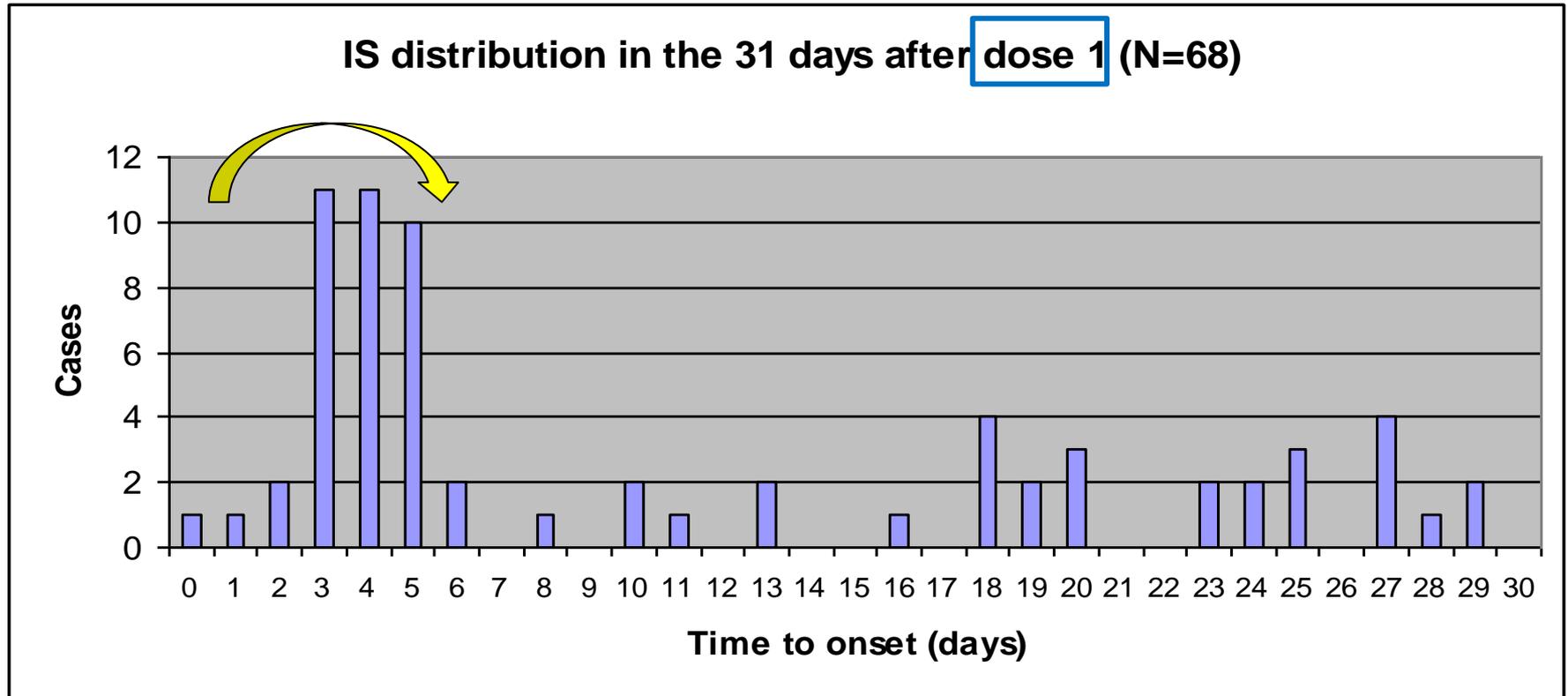
Methodologie

Contexte: il est attendu que les évènements aigus & rares surviennent dans une période de temps relativement courte après la vaccination



Analyse intermédiaire (Janvier 2008 - Décembre 2009)

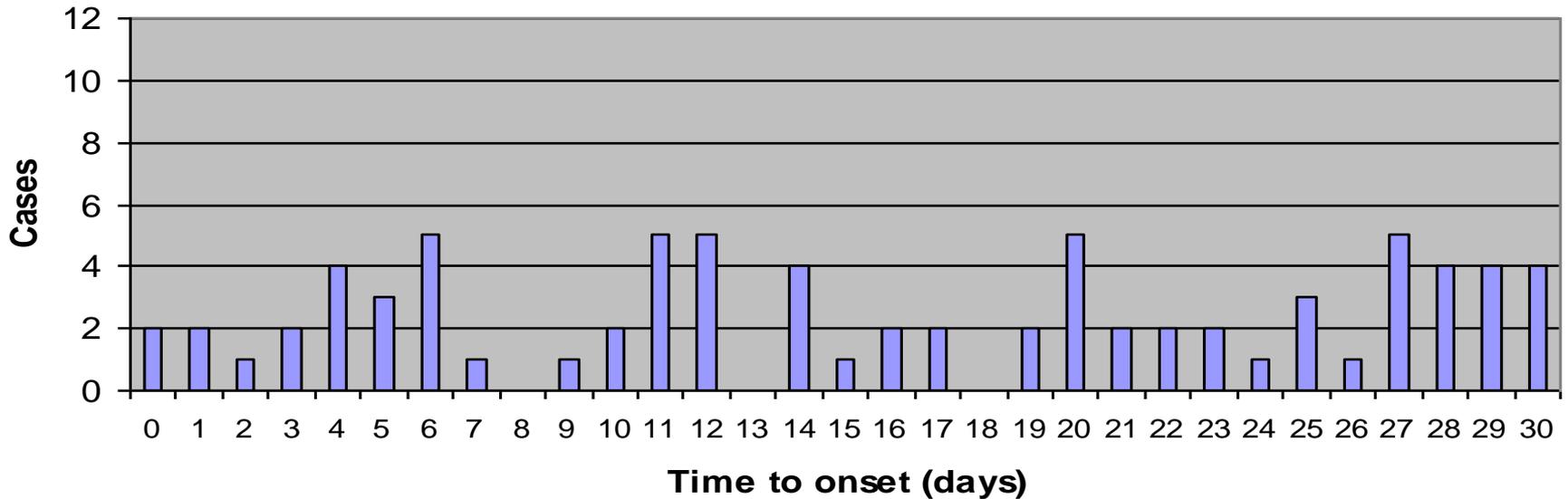
Distribution des cas suite à l'administration de la **première dose**



Analyse intermédiaire (Janvier 2008 - Décembre 2009)

Distribution des cas suite à l'administration de la **seconde** dose

IS distribution in the 31 days after **dose 2** (N=77)



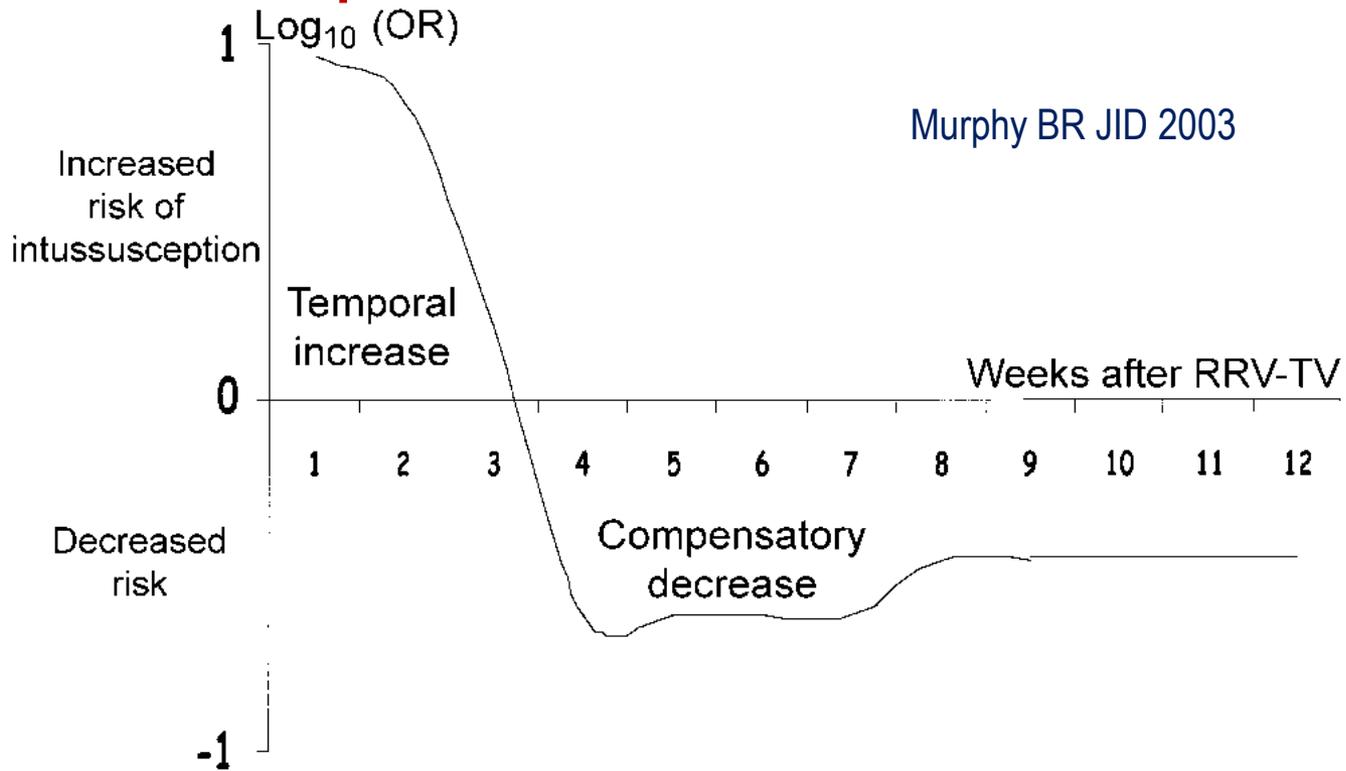
Position de la FDA

- Pour les États-Unis, selon la FDA, ces résultats se traduiraient potentiellement en **0-4 nouveaux cas d'hospitalisations pour invagination intestinale pour 100.000 enfants** dans les 31 jours suivant la réception de la première dose de Rotarix®
- Cela prend en considération le **taux de base** des hospitalisations pour **invagination intestinale** aux États-Unis, qui est d'environ **34 pour 100.000 enfants** par an

Analyse de l'OMS

- La surveillance post-marketing indique la possibilité d'un risque accru d'IIA peu de temps après la première dose de vaccin contre le Rotavirus
- Si elle est confirmée, le niveau de risque observé dans ces études post-marketing est sensiblement plus faible que le risque d'un cas d'invagination intestinale dans 5 000-10 000 vaccinés identifiés après la vaccination Rotashield®
- Par ailleurs, certaines études ont suggéré que **les vaccins anti-Rotavirus peuvent avoir un effet global à long terme de protection contre l'IIA**, qui pourrait l'emporter sur les risques à court terme **montrant une augmentation dans la période de peu de temps après la première dose de vaccin**

L'expérience Rotashield®



If there is a decrease of IS risk after 30 days post vaccine then

- Relative Incidence estimated by case series analysis overestimates Relative Risk at 30 days
- Attributable Risk could be lower or negative !

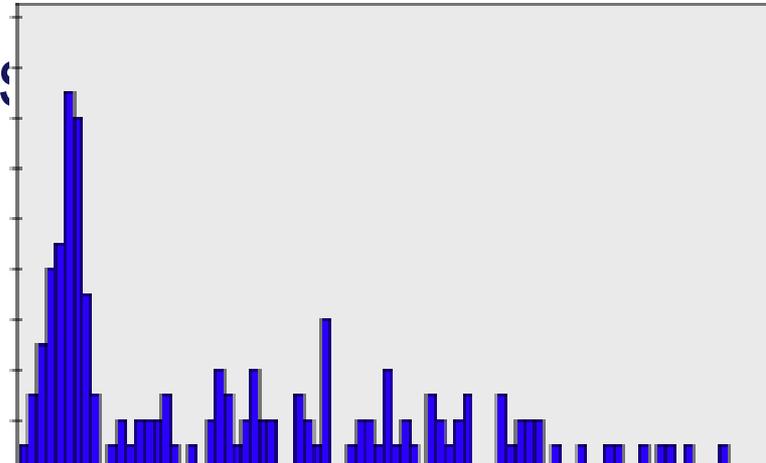
Et le ROTATEQ® ?

Invaginations et vaccins Rotavirus

Pharmacovigilance

ROTATEQ®

- Système de pharmacovigilance américain (VAERS) entre février 2006 et septembre 2008
- ne permet pas d'exclure un risque faible d'augmentation d'IIA après administration du ROTATEQ®.
- Dans les 7 jours suivant l'administration
 $RR = 1,71 [IC95\% : 0,97-3,01]$



Rotarix[®] : cas d'IIA observés et attendus

dose	Age (mois)	N vaccinés	J1-J7			J1-21		
			N cas Observés	N cas Attendus	RR	N cas Observés	N cas Attendus	RR
1	1-3	160.000	3	0,8	3,45 0.7-10	4	3	1,53 0,4-4
2	3-5	160.000	2	2	1 0.1-4	5	6	0,9 0,3-2
1	1-3	110.000	3	0,5	5,26 1,1-15	6	2	3,5 1,3-7,6
2	3-5	90.000	2	2	1.33 0.1-4	3	4,5	0,7 0,14-2

RotaTeq[®] : cas d'IIA observés et attendus

Rapport bénéfice/risque



Rapport bénéfice/risque collectif

Analyse de l' OMS

⇒ Un rapport bénéfices/risques qui reste très en faveur de la vaccination

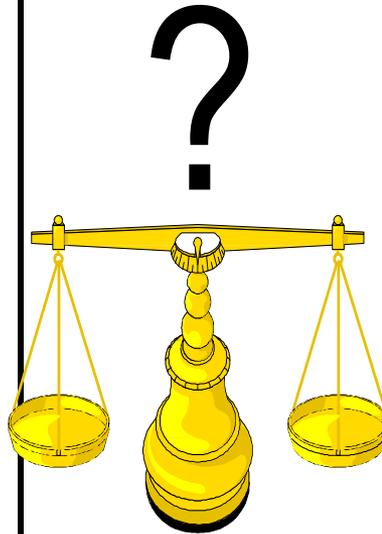
Par exemple, au Mexique, l'utilisation nationale du vaccin Rotarix® pourrait prévenir environ **12 000 hospitalisations** et **700 décès** par diarrhée chaque année, des avantages qui dépassent considérablement le risque d' IIA associé au vaccin dans cette analyse préliminaire des cas, qui serait éventuellement de **20-40 cas d' IIA**

La collecte des données et des analyses de l' ensemble des systèmes de surveillance doit se poursuivre

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/Rotavirus/rotarix_and_rotateq/intussusception_sep2010/en/

Evaluer le rapport bénéfice/risque collectif France

- Pas de risque identifiés pour PCV1&2
 - Augmentation du risque d'invagination après la première dose ?
- 2/100.000 1^{ère} doses (8 IA de +)



- 13 à 15 décès,
- 18.000 hospitalisations
- 160.000 consultations d'urgences

Aucun pays ayant instauré la vaccination contre le Rotavirus n'a suspendu son programme vaccinal à ce jour
Arrêter la vaccination fait courir plus de risques
Décision difficile à prendre...

Questions pratiques

- Comment le présenter aux parents ?
- Implications médico-légale
 - AMM ++++
 - mais non recommandé
- Fenêtre de risque très étroite (J3-J8) relativement facile a surveiller
- A quel âge ?
 - 2 mois :
 - » beaucoup de pleurs inexplicés
 - » Mais risque de coïncidence plus faible
 - > 3 mois
 - » Diagnostic plus facile
 - » Risque de coïncidence plus important



Conclusions

- Vaccins efficaces et bien tolérés : confirmation sur le terrain dans de nombreux pays
- Impact en terme de santé publique
 - Morbidité
 - Hospitalisations
 - Mortalité (PVD)
- Surveillance de l' évolution des souches responsables
- Rapport coût/bénéfice
- Pas d' effet délétère attendu d' une vaccination partielle

Des questions ?

☞ infovac-france@wanadoo.fr



© Bruno Heitz