





**19<sup>e</sup>**  
**Journée**  
**de pathologie**  
**infectieuse**  
**pédiatrique**  
**ambulatoire**







**Faut-il continuer à  
vacciner les nourrissons  
contre les rotavirus ?**

Marie-Aliette Dommergues  
Emmanuel Grimprel


# Depuis l'avis du HCSP sur la suspension de la recommandation de la vaccination par le rotavirus,

-  Je continue à le prescrire aussi souvent
-  Je le prescris moins souvent
-  Je ne le prescris plus
-  Je ne l'ai jamais prescrit

# Pensez-vous que les vaccins rotavirus

-  Ont un rapport bénéfice risque favorable
-  Ont un rapport bénéfice risque défavorable
-  Ont un rapport bénéfice risque limite
-  NSP

# Rotarix<sup>®</sup>, RotaTeq<sup>®</sup>

- 
- AMM Juin 2006
  - Avis du CTV-HCSP 2006 : **pas de reco**
    - Améliorer la prise en charge
    - Réévaluer avec un recul sur les EI
  - Révision de l'avis en 2010 : **pas de reco**
    - Absence d'impact sur la mortalité / GEA-rota
    - « Affaire » des circovirus porcins
    - Signal d'alerte sur les IIA
  - Révision de l'avis en 2013 : **reco**
    - Poids rotavirus et impact bénéfique de la vaccination
    - Immunité de groupe
    - Risque IIA faible (1 à 6 cas pour 100 000)
  - Révision de l'avis mai 2015



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 15 octobre 2014  
a fait l'objet d'une audition le 17 décembre 2014*

### ROTARIX, poudre et solvant pour suspension buvable

B/1 récipient unidose en verre de 1 dose - 1 applicateur pour administration orale en verre de 1 mL avec dispositif de transfert (CIP : 34009 372 325 9 3)

### ROTARIX, suspension buvable en applicateur pré-rempli

B/1 applicateur pour administration orale en verre de 1,5 mL (CIP : 34009 390 201 6 7)

### ROTARIX, suspension buvable

B/1 tube souple de 1,5 mL (CIP : 34009 390 202 2 8)

SMR

Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale

CT012015023  
12/02/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015023**

Séance du mardi 10 février 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1 & 2

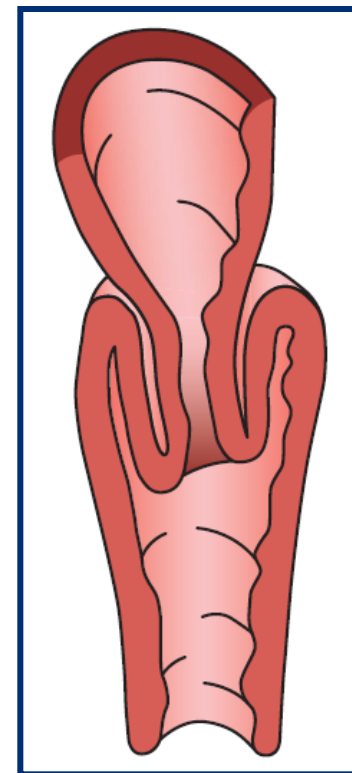
- Ce suivi national de pharmacovigilance confirme la survenue d'effets indésirables graves au décours de la vaccination anti-rotavirus en France, dont le taux de notification est préoccupant si on le compare aux taux de notification observés avec d'autres vaccins pédiatriques. Il souligne en particulier la gravité des invaginations intestinales aiguës attribuables à la vaccination.
- Les membres du CTPV s'interrogent sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination en France et demandent que ce rapport soit transmis rapidement à la Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.



# L'invagination intestinale aiguë (IIA)

- Principale cause d'occlusion intestinale chez le nourrisson et l'enfant :
  - idiopathique dans la majorité des cas
  - plus fréquente chez les garçons (sexe ratio : 2/1)
  - le pic de fréquence se situe entre l'âge de 4 et 7 mois
- L'incidence basale est variable selon les pays :

| Pays       | Incidence basale des IIA pour 100.000 enfants au cours de la première année de vie |
|------------|--|
| Mexique    | 87   |
| Etats-Unis | 34   |
| Allemagne  | 62   |
| UK         | 66   |



# Estimation de l'incidence basale des IIA en France

(sur les données de l'étude EPI-Study à 45 mois)

|   | 1 <sup>ère</sup> année<br>Avril 08 – mars 09 | 2 <sup>ème</sup> année<br>Avril 09 – mars 10 | 3 <sup>ème</sup> année<br>Avril 10 – Mars 11 | 4 <sup>ème</sup> année<br>Avril 11 – Dec 11 |
|---|--|--|--|---|
| Taux d'incidence annuelle des IIA de niveau 1 chez les enfants < 1 an (pour 100 000 naissances) | 44   | 31   | 22   | 21  |

## Conclusions du HCSP sur ces données :

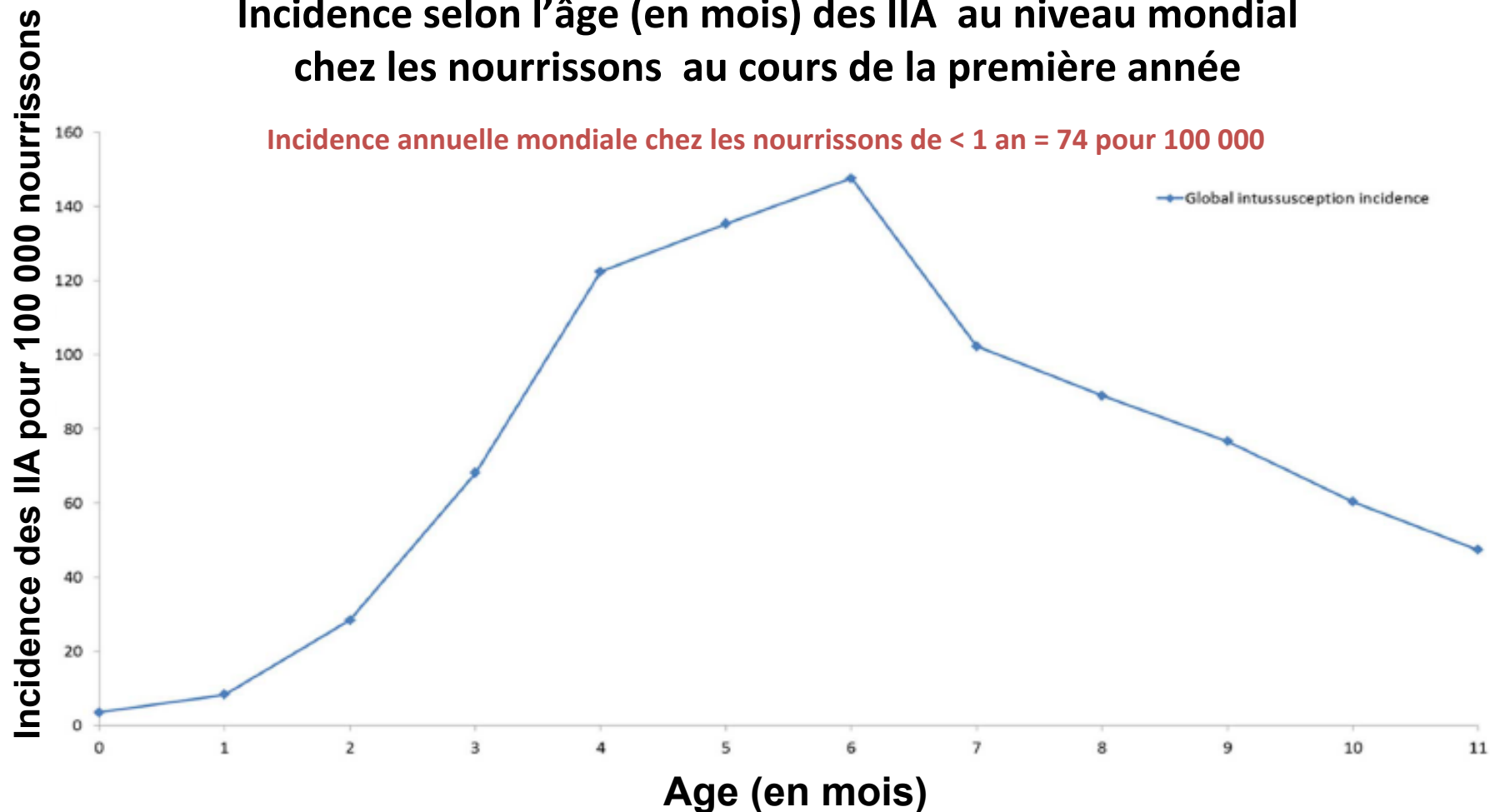
→ Incidence basale des IIA en France = **25-30/100 000**

Soit **200-250 cas/an** pour une cohorte de naissance d'environ 800 000 nourrissons

# Une incidence des IIA spontanées qui varie au cours de la première année de vie

Incidence selon l'âge (en mois) des IIA au niveau mondial chez les nourrissons au cours de la première année

Incidence annuelle mondiale chez les nourrissons de < 1 an = 74 pour 100 000

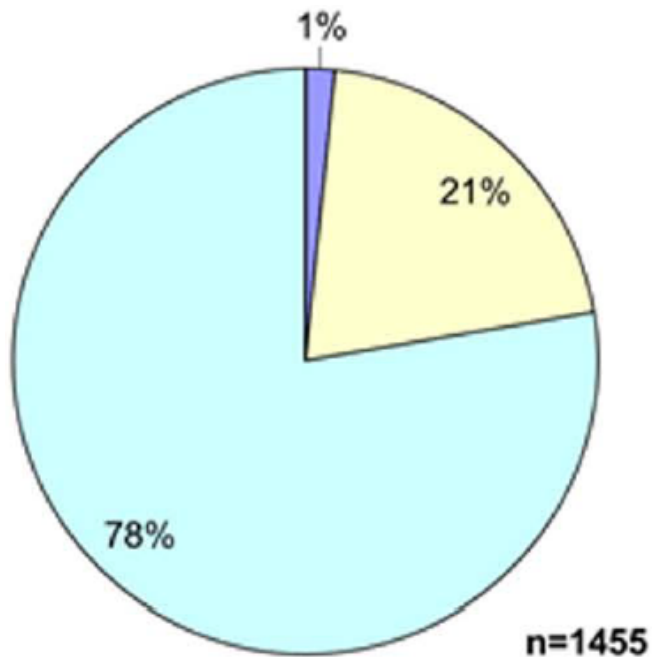




# Dans la majorité des cas : un diagnostic par échographie et une prise en charge par lavement

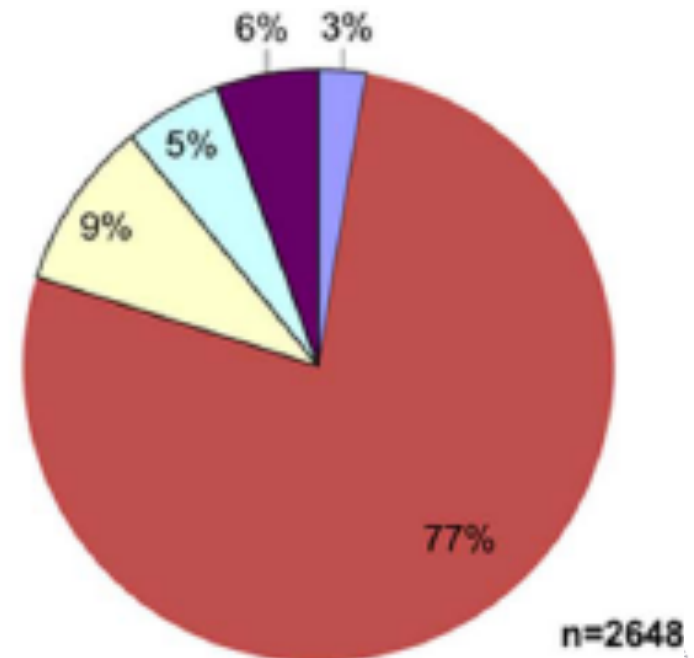
## Diagnostic des IIA

- Clinique
- Lavement air ou baryté
- Echographie



## Traitement des IIA

- Régression spontanée
  - Lavement air ou baryté
  - Chirurgie
  - Chirurgie avec résection
  - Chirurgie sans précision
- 80 %
- 20 %



# IIA post-vaccins RV: quel risque?

- Méta-analyse réalisée à partir de 5 études
- **Risque relatif d'IIA** durant les 7 jours suivant
  - la 1<sup>ère</sup> dose
    - = 5,4 (IC95% :3,9-7,4) pour RV1
    - = 5,5 (IC95% :3,3-9,3) pour RV5
  - la 2<sup>ème</sup> dose
    - = 1,8 (IC95% :1,3-2,5) pour RV1
    - = 1,7 (IC95% :1,1-2,6) pour RV5

# Nombre de cas additionnels attendus avec la vaccination

| Pays (Agence)                  | Estimation du nombre de cas additionnels (/100 000) |
|--------------------------------|---|
| Mexique (OMS) <sup>1</sup>     | 1-2   |
| Etats-Unis (FDA) <sup>2</sup>  | 0-4   |
| Royaume-Uni (NHS) <sup>3</sup> | 2   |
| Allemagne (STIKO) <sup>4</sup> | 1-2   |
| France (HCSP) <sup>5</sup>     | 1-6   |

Comparé à la fréquence des IIA spontanées, le risque de survenue d'IIA post-vaccination :

- existe **pour les 2 vaccins**
- est **faible**
- est essentiellement **limité à la période de 7 j suivant la 1<sup>ère</sup> dose**

1. Position OMS du 28 janvier 2011 : Réunion du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) - décembre 2010 : <http://www.who.int/wer/2011/wer8605.pdf>

2. Position de la FDA : Information on Rotarix - Labeling Revision Pertaining to Intussusception - September 22, 2010 :

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm226690.htm>

3. Nakagomi O *et al.* Incorporation of a rotavirus vaccine into the national immunization schedule in the United Kingdom. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 ; 13 : 1613 – 1621.

4. Koch J *et al.* Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsbl.* 2013; 56: 957-84.

5. HCSP : Avis et rapport du 29 novembre 2013 relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus – disponible sur [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

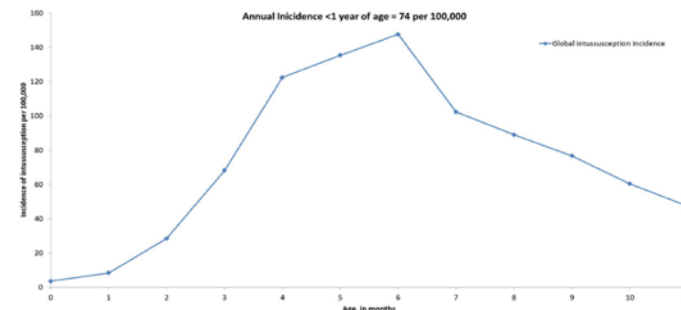
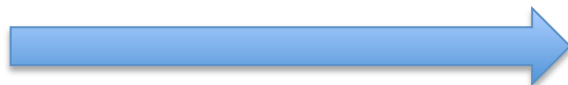
# Cas N° 1 RotaTeq®

- 7 mois
- 3<sup>ème</sup> dose de RotaTeq®
- Symptômes apparus > 7 jours après l'administration
- Décès 48 à 72 heures après le début des premiers symptômes évocateurs d'IIA.

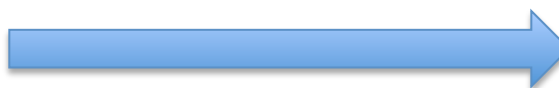
Imputabilité  
douteuse

# Cas N° 1 RotaTeq®

- 7 mois



- 3<sup>ème</sup> dose de RotaTeq®

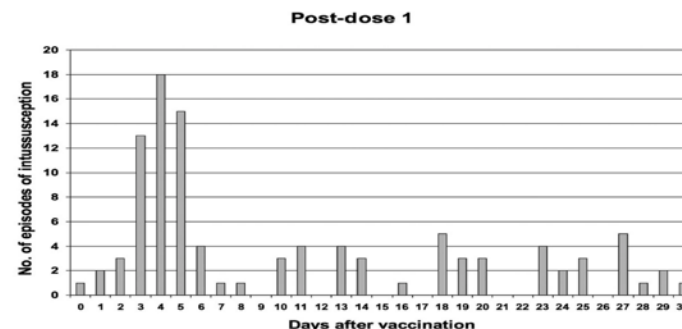
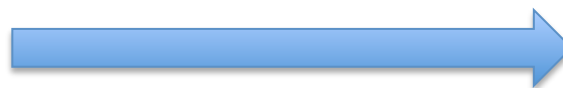


Incidence augmentée

- Après la 1<sup>ère</sup> dose
- Un peu après la 2<sup>ème</sup>
- Pas après la 3<sup>ème</sup>

- Symptômes apparus

> 7 jours après l'administration



- Décès 48 à 72 heures après le début des symptômes

# Cas N° 2 Rotarix®

- 3 mois + 3 semaines sans ATCD avec bonne prise pondérale
- 1<sup>ères</sup> vaccinations le 8 Août: Rotarix®, Infanrix-Hexa® et Prevenar 13®  
avec examen clinique normal
- Le 15 Août: sang dans les selles, asthénie, fièvre, avis pharmacien qui rassure, constipation, doliprane suppo
- Le 16 Août: début des vomissements, asthénie, sang dans selles
- Le 17 août: sang dans les selles, asthénie, refus du biberon, vomissements bilieux, promenée en porte-bébé par cousines
- Retour de la grand-mère au domicile: Appel SAMU  
→ Retrouvée couchée sur le dos pâle, en arrêt cardio-respiratoire, échec des manœuvres de réanimation
- CRP = 165 mg/l, PCT = 29,31 µg/l
- ASP: niveaux hydro-aériques / Virologie: Adénovirus - Rotavirus

# Cas N° 2 Rotarix®

- Autopsie : décès suite à une IIA compliquée de déshydratation sévère et choc hémodynamique
- Position du mésentère caractéristique d'un mésentère commun complet, toutes les anses grêles sont du côté droit, pas de cadre colique
- Invagination iléo-caecale et colique dans le segment d'aval sur une longueur de 30 cm ; portion invaginée avec nécrose complète de sa paroi

## AVIS

relatif à la vaccination des nourrissons  
vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus

21 avril 2015

- L'évolution a été défavorable pour deux cas aboutissant au décès des nourrissons, bien que pour l'un d'entre eux, l'imputabilité à la vaccination ne puisse être ni affirmée, ni exclue (décès survenu plus d'une semaine après la 3ème dose).
- La gravité de ces deux cas notifiés au cours du dernier trimestre 2014 alors que l'un d'entre eux est survenu en 2012 et analysé rétrospectivement, est en grande partie liée à une prise en charge tardive.

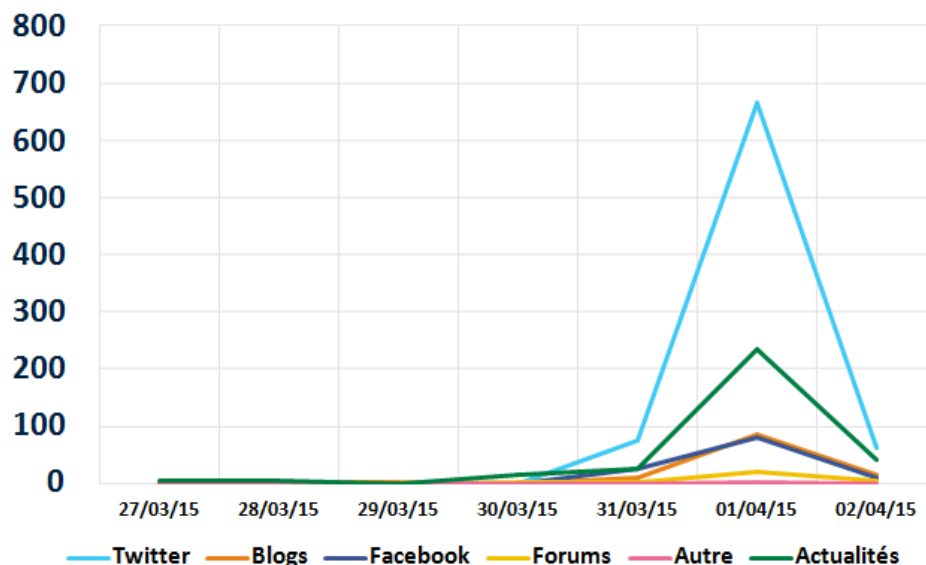
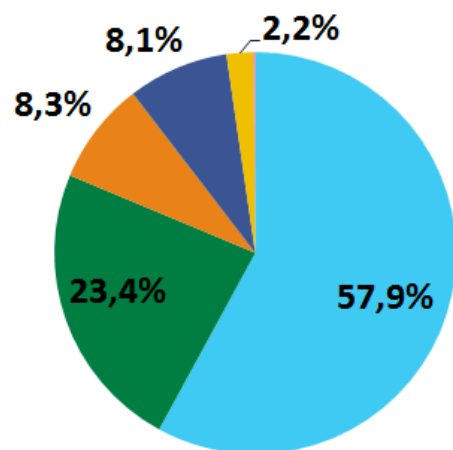
# Un environnement médiatique qui pèse lourdement sur les décisions en matière de vaccination, et empêche un débat serein

- 1** Avril 2015 : article du Canard Enchaîné suite au décès de deux nourrissons à la suite d'une invagination survenue après une vaccination par vaccin contre le rotavirus

## Le vaccin contre la gastro tue deux bébés et empoisonne les autorités sanitaires

*Conseillée, déconseillée, reconseillée, cette potion va finalement être mise au rancart.*

- 2** En quelques heures, l'information est reprise par l'ensemble des médias, et relayée massivement via internet et les réseaux sociaux



Le Comité technique des vaccinations (CTV) a relevé de nombreux points de discussion au niveau de ce rapport et en a fait une lecture critique dont les points essentiels sont les suivants :

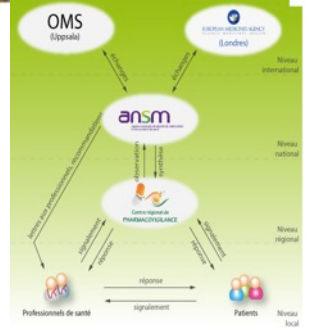
- **Des concepts physiopathologiques non scientifiquement documentés.**
- **Certains dossiers insuffisamment documentés et/ou imprécis rendant difficile leur interprétation.**
- **Une absence d'analyse critique concernant l'imputabilité des effets indésirables rapportés.**
- **Des erreurs qui décrédibilisent le rapport et les rapporteurs.**

**Au total, le CTV estime avoir été mis en situation de prendre, en quasi urgence, des décisions graves et difficiles sur la base d'un dossier à charge contre la vaccination rotavirus. Le rapport du CTPV sur les effets indésirables de la vaccination contre les rotavirus méritait un travail scientifiquement irréprochable, alors que de nombreuses failles sont constatées dans la description et l'analyse des données de pharmacovigilance, mettant en doute sa crédibilité.**



**ansm**

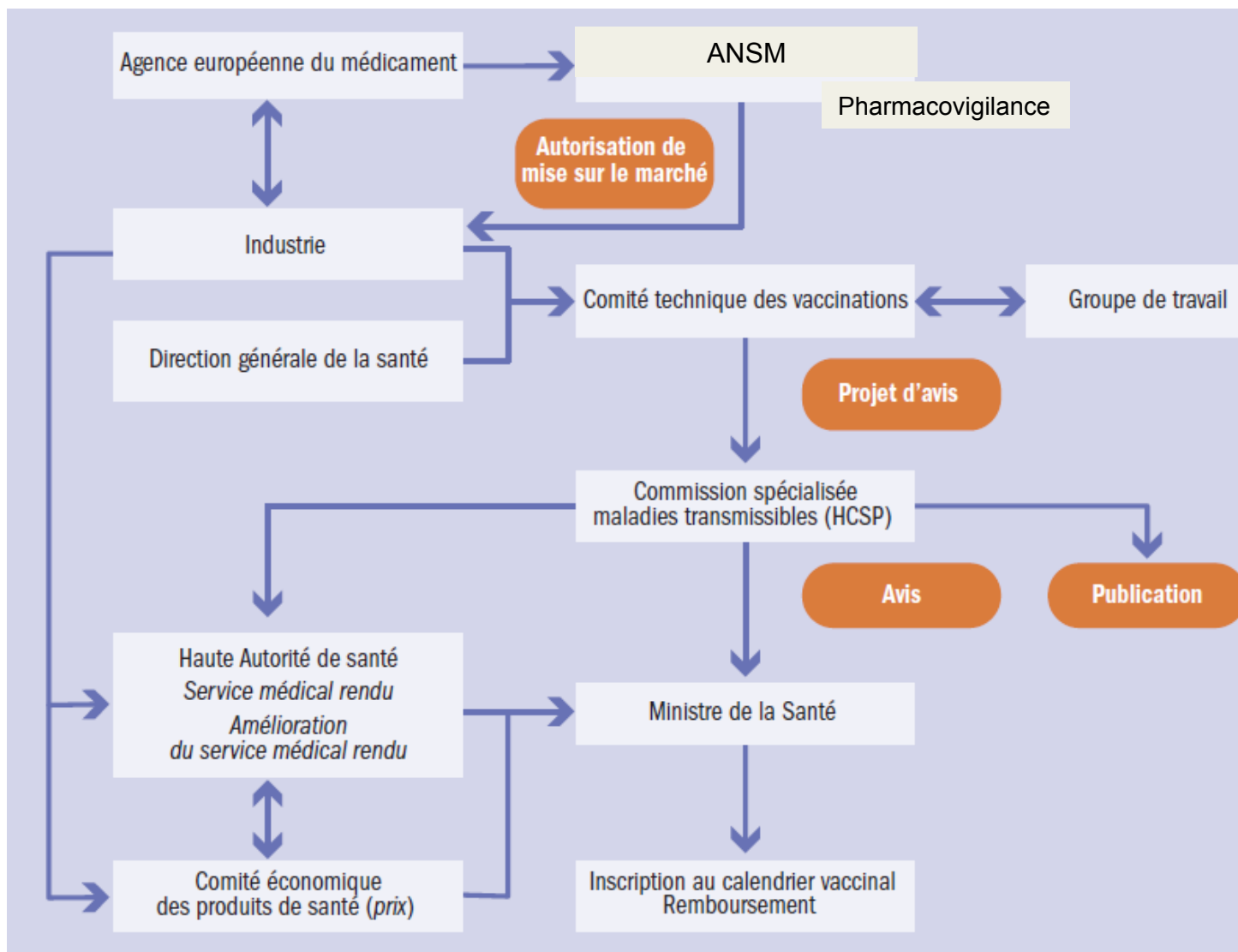
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



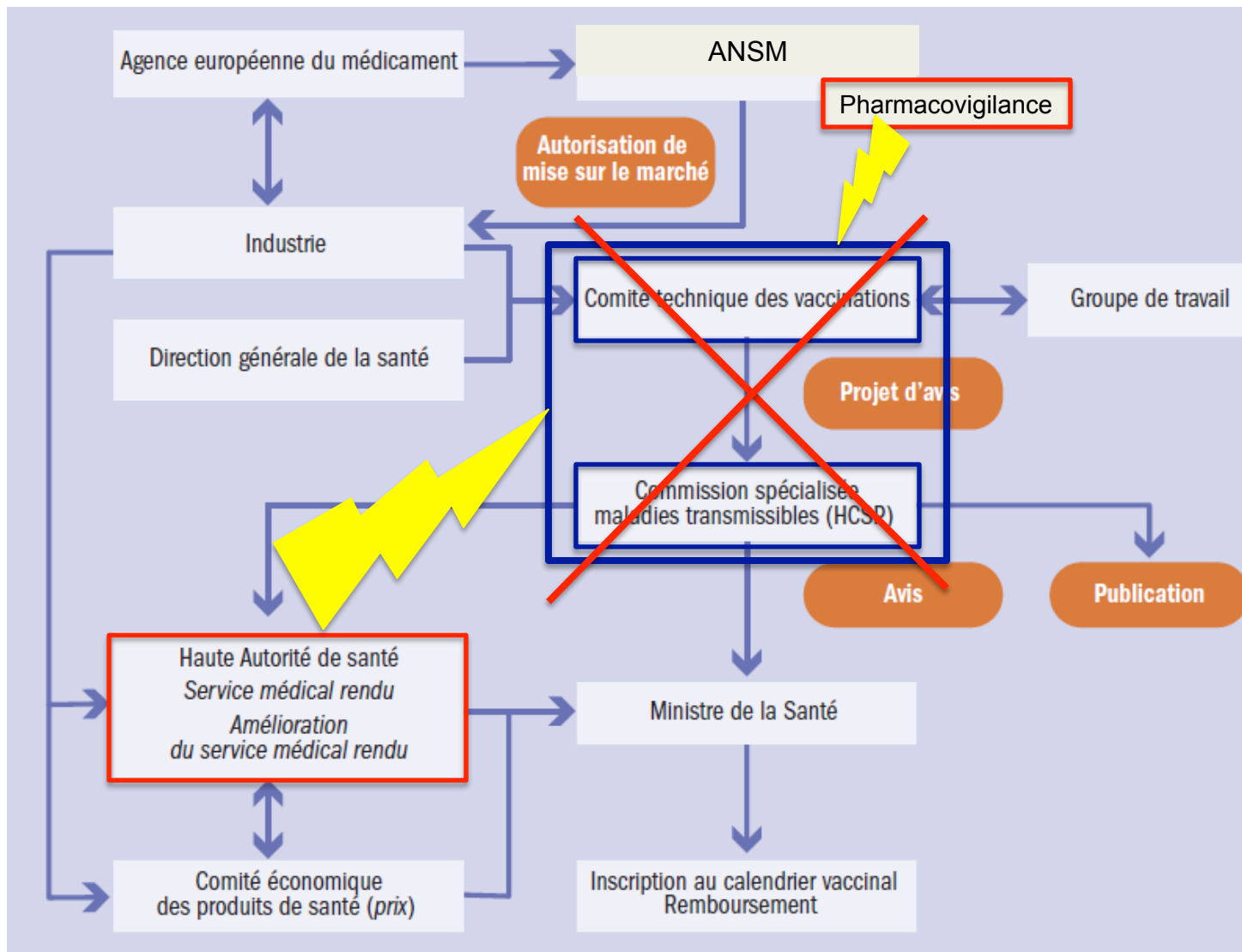
## Commission de la Transparence



# Vaccinations : la prise de décision en France : une usine à gaz, et des luttes de pouvoir



# Vaccinations : la prise de décision en France : une usine à gaz, et des luttes de pouvoir



# La pharmacovigilance est-elle meilleure en international ?

## CRPV France

### Rotarix®

- 703 512 doses vendues
- 26 IIA post vaccinales (<30j)
- Incidence = 3,5 / 100.000

### RotaTeq®

- 416 480 doses de RotaTeq® vendues
- 12 IIA poste vaccinales (<30j)
- Incidence 2,9 / 100.000

## PSUR International

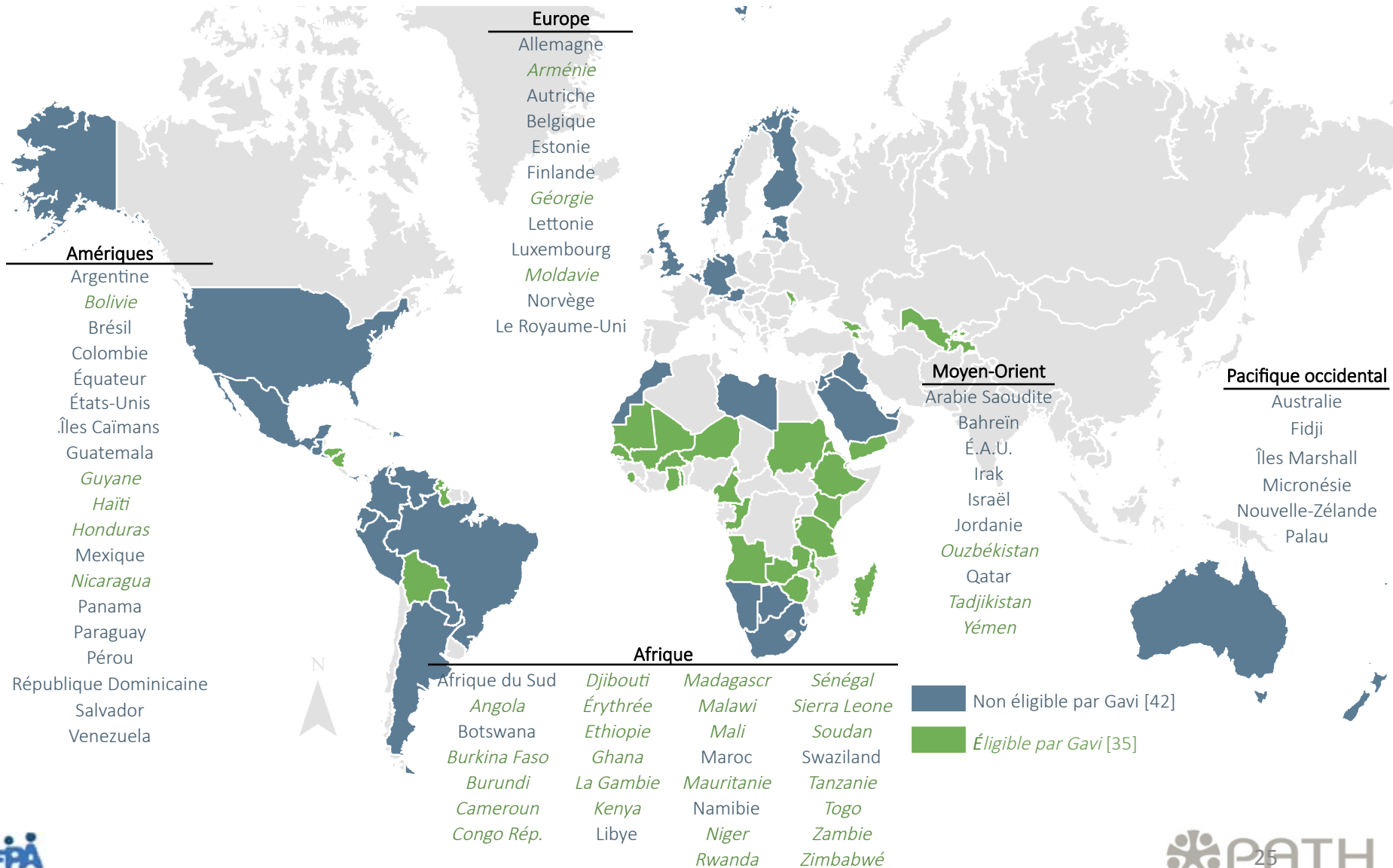
### Rotarix®

- 156 709 984 doses vendues.
- 650 Invaginations intestinales rapportées dans le PSUR
- Incidence = 0,4 / 100.000

### RotaTeq®

- 113 036 823 doses vendues.
- 944 cas d'invaginations intestinales rapportées dans le PSUR
- Incidence = 0,8 / 100.000

# 77 pays ont introduit la vaccination contre le rotavirus dans leur calendrier vaccinal



# Efficacité des vaccins RV



- > 70% sur les hospitalisations pour GERV
- de 40 à 60% sur les hospitalisations pour diarrhée toutes causes confondues
- de 60 à 90% sur les GERV nosocomiales
- Modification du profil de l'épidémie de GERV
- Diminution du nombre de consultations pour GERV
- Induction d'une protection indirecte
- Réduction des hospitalisations pour convulsion chez l'enfant de moins de 5 ans
- Réduction de la mortalité par diarrhée dans les pays en voie de développement

# Les prises de position internationales en faveur de la vaccination RV

## • OMS

- 2009: recommande à tous les pays d'inclure les vaccins RV dans leurs programmes de vaccination systématique de l'enfant
- 2013: réaffirme sa recommandation



Organisation mondiale de la Santé

## • Autorités de santé américaines et australiennes

en 2013: rapport bénéfice/risque très en faveur de cette vaccination



## • Europe

- 2008: plusieurs sociétés savantes recommandent la vaccination généralisée contre le RV

- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- European Society for Paediatric Infectious Diseases ESPID
- Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique GPIP
- Association Française de Pédiatrie Ambulatoire AFPA
- Spanish Association of Pediatrics



# Les prises de position internationales en faveur de la vaccination RV

- Europe

- 2015

*The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 34, Number 6, June 2015

- ESPID et ESPGHAN renouvellent cette reco

European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus  
Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe

Update 2014

Timo Vesikari, MD,\* Pierre Van Damme,† Carlo Giaquinto,‡ Ron Dagan,§ Alfredo Guarino,¶ Hania Szajewska,||  
and Vytautas Usonis\*\*

- Les belges:



Conseil  
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9295 et 8883

Analyse du risque bénéfice de la vaccination contre le rotavirus en Belgique  
(réaction à une prise de position française récente)

« il demeure toujours d'actualité que **les bénéfices de la vaccination dépassent de loin les risques liés aux IIA...** Dans le contexte des observations préoccupantes rapportées en France, en contradiction avec d'autres études, ces dernières ne doivent pas remettre en cause les bénéfices en termes de santé publique de la vaccination RV dans notre pays ».

# Rapport Bénéfice/Risque



Conseil  
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9295 et 8883

Analyse du risque bénéfice de la vaccination contre le rotavirus en Belgique  
(réaction à une prise de position française récente)

Décès

1

71



Hospitalisations

1

1093

# Décès par IIA

- L'IIA aboutit rarement au décès: <1% des cas dans les pays développés (0,4% UK) ; pic précoce à 3-4 mois (USA) ; en réduction depuis 20 ans (USA)
- Dans le monde, une vingtaine d' IIA post-vaccinales médicalement confirmées mais majoritairement peu documentées ont conduit au décès du nourrisson
- Une prise en charge tardive de l'enfant par rapport à l'apparition des 1<sup>ers</sup> signes évocateurs d'IIA a possiblement contribué à ces décès.

Samad L et al. British Journal of Surgery 2012; 99: 411–415

Clark A et al. Vaccine 2014 ; 32 : 3604–3610

Desai R et al. J Pediatr 2012 ; 160 : 456-460

# Un bénéfice / risque favorable d'une vaccination efficace

## Profil bénéfice/risque : estimations des GEARV évitées et des IIA causées par la vaccination anti-rotavirus

| Pays             | Evènements       | GEARV évitées | IIA causées | GEARV évitées / IIA causées |
|------------------|------------------|---------------|-------------|-----------------------------|
| <b>Australie</b> | Hospitalisations | 6 528         | 14          | <b>466 / 1</b>              |
|                  | Décès            | NR            | NR          | <b>NR</b>                   |
| <b>USA</b>       | Hospitalisations | 53 444        | 35-166      | <b>322-1530 / 1</b>         |
|                  | Décès            | 14            | 0,1-0,5     | <b>28-134 / 1</b>           |

Estimations basées sur les 5 premières années de vie d'une cohorte de nourrissons vaccinés

NR : non rapporté

|           |                  |  |  |                |
|-----------|------------------|--|--|----------------|
| <b>RU</b> | Hospitalisations |  |  | <b>375 / 1</b> |
|           | Décès            |  |  | <b>88 / 1</b>  |

# Après analyse en France...

- 1 enfant décédé d'IIA en France après vaccin RV administré selon l'AMM sur une période de 9 ans, avec FDR (malrotation intestinale) et absence de soins
- Uniquement au Centre de références MIN Béclère: 3 enfants par an DCD de déshydratation par GEA, non traitée par SRO  
= 27 enfants rien que pour ce centre en 9 ans !

# Conclusion

- Données de tolérance, d'efficacité clinique (« effectiveness »), d'impact en santé publique:

**plaident en faveur d'une généralisation  
de la vaccination RV à l'ensemble des NRS**

- Avec CV de 85%, on estime pouvoir éviter en France:
  - ≈ 100 000 consultations en ville
  - ≈ 35 000 consultations aux urgences
  - ≈ 15 000 hospitalisations
  - ≈ 90% des diarrhées nosocomiales à RV
- Impact attendu sur notre système de soins: modification de la courbe épidémique des GERV (retardée et écourtée)
- évite la coexistence des différentes épidémies hivernales
- **Connaissance et repérage précoce des signes d'IIA** pour permettre une prise en charge rapide et efficace des rares cas d'IIA post-vaccinales

# Deux brochures d'information dédiées aux professionnels de santé et aux parents



## Vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus

### Vacciner = Prévenir

*Protéger contre l'un des virus les plus fréquemment responsable des gastro-entérites des nourrissons*

Le rotavirus est extrêmement contagieux. Quelques jours avant que les symptômes n'apparaissent le virus peut être déjà présent dans les voies digestives. La quantité virale éliminée durant la période diarrhéique est très importante (un milliard de particules virales par gramme de selle) et cette élimination peut être prolongée, longtemps après la guérison de la diarrhée.

Très résistant, le virus transmis par les selles va se retrouver sur les mains et reste présent sur les surfaces contaminées durant plusieurs jours si des techniques de désinfection rigoureuses ne sont pas appliquées. Sur les mains, il résiste à la plupart des savons et désinfectants; il est détruit par les solutés hydroalcooliques.

La vaccination est possible à partir de 6 semaines de vie.

### Il faut vacciner l'enfant tôt

Le vaccin est administré par voie orale, en deux doses (à 2 et 3 mois) ou trois doses (à 2, 3 et 4 mois) selon le vaccin utilisé. Il est important de respecter rigoureusement le schéma recommandé. Les vaccins ne sont pas interchangeables. Les prises vaccinales doivent être terminées dans les premiers mois de vie.

### La vaccination peut elle rendre l'enfant malade ?

Le plus souvent sans effet secondaire, cette vaccination entraîne quelques fois des symptômes intestinaux avec maux de ventre, selles diarrhéiques, et de manière exceptionnelle une invagination intestinale. Cette affection, connue depuis longtemps, peut survenir spontanément. En population générale, en dehors de toute vaccination, son incidence est estimée dans la première année de vie à 25 à 30 cas pour 100 000 enfants. Les vaccins contre le rotavirus augmentent ce risque de 2 à 6 cas pour 100 000 enfants. Ce risque est si peu fréquent qu'il n'a pas remis en cause le bénéfice de la vaccination dans les pays qui la pratiquent.

Les parents doivent consulter si, dans les jours suivant la vaccination, l'enfant présente des cris, des accès de pleurs inhabituels, un refus de s'alimenter ou de boire, des vomissements, des accès de pâleur, d'apathie, d'hypotonie, la présence de sang dans les selles. Le médecin doit s'enquérir de la vaccination rotavirus dans les jours précédents pour permettre de prendre les mesures appropriées.

Plus le traitement est institué tôt, plus simple en sera la résolution, avec un minimum de moyens, évitant des complications plus graves.

Références: HCSP Avis vaccination rotavirus mis en ligne 14 février 2014  
Rédaction experts AFPA, GPIP, INFOVAC

Le rotavirus est ubiquitaire. Tout enfant aura été en contact avec ce virus avant l'âge de 3 ans

Le rotavirus est responsable chaque année en France de:

- 7 à 17 décès
- 14 000 hospitalisations
- 155 000 consultations en médecine générale (800 000 naissances / an)

Au cours de sa vie, on peut faire plusieurs infections à rotavirus. La première est souvent la plus sévère. Les épisodes suivants seront de moindre gravité. C'est entre 6 mois et 2 ans que la maladie est la plus grave, du fait de la déshydratation qu'elle entraîne.

Une soixantaine de pays ont introduit cette vaccination depuis plusieurs années, dont les Etats-Unis, la Belgique, l'Australie... Récemment le Royaume-Uni et l'Allemagne.



## Gastro-entérites à ROTAVIRUS : la maladie

Quels sont les symptômes habituels?

Comme pour toute gastro-entérite : Une diarrhée, des vomissements, de la fièvre: cela dure 3 à 8 jours.

Est-ce fréquent?

Tous les enfants seront en contact avec ce virus avant 3 ans.

Il est responsable d'épidémies chaque année, notamment en crèche, en période hivernale.

Le rotavirus est présent partout et est très contagieux.

Est-ce grave?

Oui, il existe des formes graves, surtout avant 2 ans. Le risque principal est la déshydratation rapide à cause de la diarrhée, des vomissements et de la fièvre.

Au cours de sa vie, on peut faire plusieurs infections à rotavirus. Le premier épisode est souvent le plus sévère, les épisodes suivants seront de moindre gravité.

En France, cette maladie est responsable de plus de 155 000 consultations, d'environ 14 000 hospitalisations et de 7 à 17 décès / an.

Comment soigne-t-on une gastro-entérite à rotavirus?

Comme toutes les gastro-entérites, elle nécessite l'administration de soluté de réhydratation orale et une surveillance. A l'hôpital, une perfusion peut être nécessaire en cas de déshydratation persistante ou importante.

Comment surveiller le bébé?

Par la pesée et la prise des biberons

C'est la perte de poids qui est le meilleur témoin de la déshydratation. Peser l'enfant et s'assurer qu'il boit bien sont donc les deux points essentiels.

Comment l'éviter ?

Très résistant, le virus est transmis par les selles. Il peut se retrouver sur les mains et persiste plusieurs jours sur les surfaces. Il résiste à la plupart des savons et désinfectants. Seuls les solutés hydro alcooliques sont efficaces et doivent compléter le lavage des mains. Une vaccination est disponible.

Les formes graves sont prévenues par  
la vaccination

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire : <http://www.afpa.org>

GPIP : Groupe de Pédiatrie Infectieuse Pédiatrique de la SFP, Société Française de Pédiatrie : <http://gpip.sf-pediatrie.com/>  
INFOVAC : <http://infovac.fr/>