



## Contents

- 49 Rotavirus vaccines  
WHO position paper – January 2013

## Sommaire

- 49 Vaccins antirotavirus  
Note de synthèse de l'OMS

## Rotavirus vaccines

### WHO position paper – January 2013

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).<sup>1</sup> The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the public. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

This position paper replaces the corresponding WHO position paper of 2007 and its update of 2009; it summarizes recent developments in the field, in particular the potential of rotavirus vaccines to further reduce mortality by employing more flexible immunization schedules. All WHO recommendations appear at the end of this paper and reflect those offered by SAGE. Rotavirus vaccines were last discussed by SAGE at its meeting in April 2012; evidence presented at the meeting

## Vaccins antirotavirus

### Note de synthèse de l'OMS

Conformément à son mandat qui consiste à orienter les États Membres sur les questions de santé publique, l'OMS diffuse une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et associations de vaccins qui intéressent la santé publique internationale. Ces notes, qui concernent avant tout l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations de base essentielles sur les maladies et les vaccins dont il est question et indiquent la position actuelle de l'OMS sur l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

Elles ont été soumises à l'examen d'un certain nombre d'experts externes et de membres du personnel de l'OMS et font l'objet d'un examen et d'une approbation par le groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) sur la vaccination.<sup>1</sup> Les notes de synthèse sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et des programmes de vaccination. Elles peuvent toutefois aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le corps médical dans son ensemble, les médias scientifiques et le grand public. Le processus suivi pour l'élaboration des notes de synthèse sur les vaccins est décrit sur: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

La présente note actualisée, qui remplace le document correspondant publié en 2007 et la mise à jour de 2009, récapitule l'évolution récente sur le terrain, en particulier le potentiel qu'on les vaccins antirotavirus pour réduire davantage la mortalité en permettant des calendriers de vaccination plus flexibles. Toutes les recommandations de l'OMS sont données à la fin du document et reprennent celles proposées par le SAGE. Le sujet des vaccins antirotavirus a été discuté pour la dernière fois par le SAGE lors de sa réunion

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2013  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See <http://www.who.int/immunization/sage/en>

<sup>1</sup> Voir <http://www.who.int/immunization/sage/fr>

can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Background

### Epidemiology

Rotaviruses infect nearly every child by the age of 3–5 years and are globally the leading cause of severe, dehydrating diarrhoea in children aged <5 years. In low income countries the median age at the primary rotavirus infection ranges from 6 to 9 months (80% occur among infants <1 year old) whereas in high income countries, the first episode may occasionally be delayed until the age of 2–5 years, though the majority still occur in infancy (65% occur among infants <1 year old).<sup>2</sup>

In most low income countries in Asia and Africa, rotavirus epidemiology is characterized by one or more periods of relatively intense rotavirus circulation against a background of year-round transmission, whereas in high income countries with temperate climates a distinct winter seasonality is typically observed. This difference, as well as differences in health care availability and childhood co-morbidity, drive the marked inequality in rotavirus disease burden between low and high income countries.<sup>3</sup>

WHO estimates that in 2008, approximately 453 000 (420 000–494 000) rotavirus gastroenteritis (RVGE)-associated child deaths occurred worldwide (updated WHO estimates on global mortality due to RVGE are soon to be published). These fatalities accounted for about 5% of all child deaths and a cause-specific mortality rate of 86 deaths per 100 000 population aged <5 years. About 90% of all rotavirus-associated fatalities occur in low income countries in Africa and Asia and are related to poor health care. National cause-specific mortality rates ranged from 474/100 000 (Afghanistan) to < 1/100 000 (63 countries); in 4 countries (Afghanistan, Burundi, Chad and Somalia) mortality rates of >300/100 000 were recorded.<sup>4</sup>

Each year during the pre-vaccination area 1986–2000, >2 million children worldwide were hospitalized for rotavirus infections.<sup>5</sup> In a recent report of sentinel hospital-based rotavirus surveillance from 35 nations representing each of the 6 WHO Regions and different economic levels, an average of 40% (range 34%–45%) of hospitalizations for diarrhoea among children aged <5 years were attributable to rotavirus infection.<sup>6</sup>

en avril 2012. Le site <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html> permet d'accéder aux données factuelles présentées lors de cette réunion.

## Informations générales

### Épidémiologie

À l'âge de 3 à 5 ans, pratiquement tous les enfants ont été infectés par les rotavirus qui, partout dans le monde, sont la première cause de diarrhée sévère avec déshydratation chez les enfants de <5 ans. Dans les pays à faible revenu, l'âge médian de l'infection primaire à rotavirus s'établit entre 6 et 9 mois (80% des cas surviennent chez les nourrissons de moins d'un an) alors que, dans les pays à revenu élevé, le premier épisode n'arrive parfois pas avant l'âge de 2 à 5 ans, bien qu'en majorité, les nourrissons restent les plus atteints (65% des cas se produisent chez les nourrissons de <1 an).<sup>2</sup>

Dans la plupart des pays à faible revenu d'Asie et d'Afrique, l'épidémiologie du rotavirus se caractérise par une ou plusieurs périodes de circulation relativement intense, par rapport à une transmission de fond toute l'année alors que, dans les pays à revenu élevé des régions à climat tempéré, on observe classiquement une saisonnalité hivernale marquée. Cette différence et celles existant au niveau de la disponibilité des soins et des morbidités concomitantes dans l'enfance, induisent une forte inégalité de la charge de morbidité imputable aux rotavirus entre les pays à revenu faible et élevé.<sup>3</sup>

L'OMS estime qu'en 2008, il y a eu environ 453 000 (420 000–494 000) décès d'enfants liés à des gastroentérites à rotavirus (GERV) dans le monde (des estimations actualisées de l'OMS sur la mortalité mondiale due aux GERV vont être publiées prochainement). Ces morts ont représenté environ 5% des décès d'enfants, avec un taux de mortalité spécifique de 86 décès pour 100 000 enfants de <5 ans. Près de 90% des décès dus aux rotavirus surviennent dans les pays à faible revenu en Afrique et en Asie et ils sont liés à la mauvaise qualité des soins de santé. Les taux de mortalité spécifiques nationaux sont allés de 474/100 000 (Afghanistan) à <1/100 000 (63 pays); dans 4 pays (Afghanistan, Burundi, Somalie et Tchad) on a enregistré des taux de mortalité >300/100 000.<sup>4</sup>

Chaque année, de 1986 à 2000, avant l'existence de la vaccination, >2 millions d'enfants dans le monde ont été hospitalisés pour des rotaviroses.<sup>5</sup> Dans un rapport récent de la surveillance des rotavirus par des hôpitaux sentinelles de 35 pays représentant chacune des 6 régions de l'OMS et des niveaux économiques différents, en moyenne 40% (entre 34% et 45%) des hospitalisations pour diarrhée chez des enfants de <5 ans étaient dues à des rotaviroses.<sup>6</sup>

<sup>2</sup> Sanderson C et al. *Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region*. Report to WHO/IVB, 2011 ([www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/) - 45k).

<sup>3</sup> *Detailed review paper on rotavirus vaccines* (presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization in April 2009). Geneva, World Health Organization, 2009. Available from ([http://www.who.int/immunization/sage/3\\_Detailed\\_Review\\_Paper\\_on\\_Rota\\_Vaccines\\_17\\_3\\_2009.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf)).

<sup>4</sup> WHO estimate for January 2012: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/rotavirus\\_estimates/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html)

<sup>5</sup> Parashar DU et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9:565–572.

<sup>6</sup> See No. 47, 2008, pp. 421–425.

<sup>2</sup> Sanderson C et al. *Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region*. Report to WHO/IVB, 2011 ([www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/) - 45k).

<sup>3</sup> *Detailed review paper on rotavirus vaccines* (présenté à la Réunion OMS du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination en avril 2012). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. Disponible sur ([http://www.who.int/immunization/sage/3\\_Detailed\\_Review\\_Paper\\_on\\_Rota\\_Vaccines\\_17\\_3\\_2009.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf)). [Document disponible en anglais uniquement.]

<sup>4</sup> WHO estimate for January 2012: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/rotavirus\\_estimates/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html)

<sup>5</sup> Parashar DU et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9:565–572.

<sup>6</sup> Voir N° 47, 2008, pp. 421–425.

The universal occurrence of rotavirus infections even in settings with high standards of hygiene testifies to the high transmissibility of this virus.

### Pathogen, disease and laboratory diagnosis

#### The pathogen

Rotaviruses are classified as a genus in the family of *Reoviridae*. The triple-layered viral particle encompasses a viral genome consisting of 11 segments of double-stranded RNA that encode 6 structural viral proteins (VPs) and 5 or 6 non-structural proteins (NSPs). Reassortment of the 11 gene segments may take place in coinfecting host cells during the viral replication cycle. Formation of reassortants is in part responsible for the wide variety of rotavirus strains found in nature; even reassortants of animal-human strains have been identified. The outermost viral layer contains the viral proteins VP7 and VP4, which elicit the production of neutralizing antibodies in the host and hence are considered important for protective immunity. In human rotaviruses, at least 12 different VP7 antigens (G-types) and 15 different VP4 antigen (P-types) have been identified. As the combination of G- and P-types can vary independently, a binomial typing system is used to identify strains. Currently, 5 G-P combinations (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]) and G9P[8] account for approximately 90% of all human rotavirus infections in many parts of the world; type G1P[8] is the most prevalent combination. However, data from countries in Asia and Africa show greater strain diversity with several rotavirus types circulating simultaneously. The prevalent types may vary from one season to the next, even within the same geographical area. The type of rotavirus does not usually correlate with the severity of the disease. There are currently no known laboratory markers for rotavirus virulence.<sup>7,8</sup>

During the first episode of rotavirus infection, rotaviruses are shed for several days in very high concentrations ( $>10^{12}$  particles/gram) in the stools and vomitus of infected individuals. Transmission occurs primarily by the faecal-oral route directly from person to person, or indirectly via contaminated fomites.

#### Disease

Rotavirus infections affect primarily the mature enterocytes on the tips of the small intestinal villi. Destruction of these cells reduces the absorptive capacity of the villi, resulting in diarrhoea.

The clinical spectrum of rotavirus disease is wide, ranging from transient loose stools to severe diarrhoea and vomiting causing dehydration, electrolyte disturbances, shock and death. In typical cases, following an incubation period of 1–3 days, the onset of disease is abrupt, with fever and vomiting followed by explosive watery

Le fait que les infections à rotavirus sévissent dans le monde entier, même dans les milieux aux normes d'hygiène élevées, atteste de la forte transmissibilité de ce virus.

### Agent pathogène, maladie et diagnostic en laboratoire

#### Agent pathogène

Les rotavirus sont classés en tant que genre dans la famille des réoviridés. La particule virale est dotée d'une capsidite protéique à triple couche et a un génome qui est constitué d'un ARN double-brin composé de 11 segments et qui code pour 6 protéines structurales (VP) et 5 ou 6 protéines non structurales (NSP). Un réassortiment des 11 segments génétiques peut s'opérer dans des cellules hôtes subissant une co-infection pendant le cycle de réplication du virus. L'apparition de virus réassortis est en partie responsable de la grande variété des souches rencontrées dans la nature et on en a même observées qui résultaient du réassortiment entre des souches humaines et animales. La couche virale la plus externe contient les protéines virales VP7 et VP4, qui déclenchent la production d'anticorps neutralisants chez l'hôte et qui sont donc considérés comme jouant un rôle important dans l'immunité protectrice. Chez les rotavirus de l'homme, on a identifié au moins 12 antigènes VP7 (sérotypes G) et 15 antigènes VP4 (sérotypes P) différents. Les sérotypes G et P pouvant se combiner indépendamment, on a eu recours à un système de typage binomial pour identifier les souches. Actuellement, dans de vastes régions du monde, 5 combinaisons (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]) sont à l'origine d'environ 90% de la totalité des rotaviroses humaines, le type G1P[8] ayant la plus forte prévalence. En revanche, des données provenant d'Asie et d'Afrique révèlent une plus grande diversité des types de rotavirus en circulation simultanée. Les sérotypes prévalents peuvent varier d'une saison à l'autre, y compris au sein d'une même zone géographique. Il n'y a pas habituellement de corrélation entre le sérotype et la gravité de la maladie. Il n'y a pas actuellement de marqueurs connus permettant de déterminer en laboratoire la virulence d'un rotavirus.<sup>7,8</sup>

Au cours du premier épisode de rotavirose, les virus sont excrétés pendant plusieurs jours à de très fortes concentrations ( $>10^{12}$  particules/gramme) dans les selles et les vomissements des sujets infectés. La transmission se fait principalement par voie féco-orale directe entre 2 personnes, ou indirectement par des matières contaminées.

#### Maladie

Les rotaviroses touchent principalement les entérocytes matures au sommet des villosités intestinales. La destruction de ces cellules réduit la capacité d'absorption des villosités, ce qui provoque la diarrhée.

Le spectre clinique des rotaviroses est très large, allant d'un ramollissement transitoire des selles à une diarrhée sévère et des vomissements, entraînant une déshydratation, des troubles électrolytiques, un état de choc et la mort. Dans les cas typiques, après une incubation de 1 à 3 jours, la maladie se manifeste brutalement, avec de la fièvre, des vomissements, suivis d'une

<sup>7</sup> Hu L et al. Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Current Opinion in Virology*, 2012, 2:380–388.

<sup>8</sup> *Manual of rotavirus detection and characterization methods* (WHO/IVB/08.17). Geneva, World Health Organization, 2009. Available from [http://www.who.int/nvii/rotavirus/WHO\\_IVB\\_08.17\\_eng.pdf](http://www.who.int/nvii/rotavirus/WHO_IVB_08.17_eng.pdf), accessed January 2013.

<sup>7</sup> Hu L et al. Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Current Opinion in Virology*, 2012, 2:380–388.

<sup>8</sup> *Manual of rotavirus detection and characterization methods* (WHO/IVB/08.17). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. Disponible sur <http://www.who.int/vaccines-documents/Docs-PDF02/www635.pdf>, consulté en juin 2011. [Document disponible en anglais uniquement.]

diarrhoea. Without adequate fluid replacement, dehydration may ensue. Detailed clinical scoring systems have been developed to facilitate comparison of disease severity, particularly in vaccine trials. Gastrointestinal symptoms normally disappear within 3–7 days, but may last for up to 2–3 weeks. Although in most cases, recovery is complete, fatalities due to RVGE may occur, mainly in children  $\leq 1$  year of age.<sup>2,9,10</sup>

No specific therapy is currently available against rotaviruses. As with other childhood diarrhoeas, the cornerstones of treatment are fluid replacement to prevent dehydration, and zinc treatment which decreases the severity and duration of diarrhoea. Solutions of low-osmolarity oral rehydration salts (ORS) are more effective in replacing fluids than previous ORS formulations. Additional treatment measures during the diarrhoeal episode include continued feeding, including breastfeeding, and if ORS are not available, use of appropriate fluids available in the home.<sup>11</sup>

### Laboratory diagnosis

An etiological diagnosis of rotavirus gastroenteritis requires laboratory confirmation. A range of diagnostic tests are commercially available: enzyme immunoassays for detection of rotavirus antigen directly in stool specimens are widely used, as are also the less sensitive, but rapid and simple-to-use test strips and latex agglutination assays. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), which is highly sensitive in detecting small concentrations of rotavirus in stool specimens, is also used for strain identification and further differentiation.<sup>8</sup>

### Protective immunity

Protection against rotavirus infection is mediated by both humoral and cellular components of the immune system. Following the first infection, the serological response is directed mainly against the specific viral serotype (i.e. a homotypic response), whereas a broader, heterotypic antibody response is elicited following  $\geq 1$  subsequent rotavirus infections.<sup>12</sup>

A study that monitored 200 Mexican infants from birth to 2 years of age by weekly home visits and stool collections, detected on the basis of the fecal excretion of virus or a serologic response a total of 316 rotavirus infections, of which 52% were first and 48% repeated infections. Children with 1, 2, or 3 previous infections had progressively lower risk of subsequent rotavirus infection (adjusted relative risk, 0.62, 0.40, and 0.34, respectively) or of diarrhoea (adjusted relative risk, 0.23,

diarrhée explosive et aqueuse. Si l'on ne remplace pas suffisamment les liquides perdus, il peut s'ensuivre une déshydratation. Des systèmes d'évaluation clinique précis ont été mis au point pour permettre une comparaison plus facile de la gravité, notamment dans le cadre des essais de vaccins. Les symptômes gastro-intestinaux disparaissent normalement au bout de 3 à 7 jours, mais peuvent perdurer pendant 2 à 3 semaines. Bien que, dans la plupart des cas, la récupération soit totale, les GERV peuvent entraîner la mort, principalement pour les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an.<sup>2,9,10</sup>

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique. Comme pour d'autres diarrhées de l'enfance, la thérapie se fonde sur le remplacement des liquides pour éviter la déshydratation et l'administration de zinc, qui diminue la gravité et la durée de la diarrhée. Les solutions de sels de réhydratation orale (SRO) à osmolarité réduite sont plus efficaces pour remplacer les liquides perdus que les anciennes présentations. Les mesures thérapeutiques complémentaires au cours de l'épisode diarrhéique comprennent la poursuite de l'alimentation, y compris l'allaitement au sein et, s'il n'y a pas de SRO, l'utilisation des liquides adaptés disponibles à domicile.<sup>11</sup>

### Examens diagnostiques au laboratoire

Le diagnostic étiologique d'une gastroentérite à rotavirus nécessite la confirmation d'un laboratoire. Il existe sur le marché toute une gamme d'essais: les tests immunoenzymatiques pour la détection directe des antigènes de rotavirus dans les échantillons de selles sont largement utilisés, de même que des bandelettes réactives et des test d'agglutination sur latex, rapides mais moins sensibles. On a aussi recours à la RT-PCR (transcription inverse couplée à l'amplification génique), très sensible pour détecter de faibles concentrations de rotavirus dans les échantillons de selles, identifier et différencier les souches.<sup>8</sup>

### Immunité protectrice

La protection contre les rotaviroses fait appel à la fois à la médiation humorale et cellulaire du système immunitaire. La primo-infection entraîne une réponse sérologique dirigée principalement contre le sérotype viral présent (c'est-à-dire une réponse homotypique), tandis qu'une ou plusieurs infections à rotavirus ultérieures induisent une réponse en anticorps plus large et hétérotypique.<sup>12</sup>

Une étude surveillant 200 nourrissons mexicains de la naissance à l'âge de 2 ans au moyen de visites hebdomadaires au domicile et de prélèvements de selles a détecté, sur la base de l'excrétion fécale du virus ou d'une réponse sérologique, un total de 316 rotaviroses, dont 52% étaient des primo-infections et 48% des réinfections. Les enfants ayant déjà eu 1, 2 ou 3 infections avaient progressivement un risque plus faible de contracter de nouveau une rotavirose (risque relatif ajusté, 0,62, 0,40 et 0,34 respectivement) ou une diarrhée (risque relatif ajusté,

<sup>9</sup> Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:337–346.

<sup>10</sup> Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1022–1028.

<sup>11</sup> *Oral rehydration salts. Production of the new ORS (WHO/FCH/CAH/06.1)*. Geneva, WHO/UNICEF, 2006. Available from [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf), accessed January 2013.

<sup>12</sup> Angel J et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*, 2012, 419–425.

<sup>9</sup> Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:337–346.

<sup>10</sup> Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1022–1028.

<sup>11</sup> *Oral rehydration salts. Production of the new ORS (WHO/FCH/CAH/06.1)*. Genève, OMS/UNICEF, 2006. Disponible sur [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf), consulté en janvier 2013.

<sup>12</sup> Angel J et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*, 2012, 419–425.

0.17, and 0.08) than children who had no previous infections. Subsequent infections were significantly less severe than first infections ( $p=0.02$ ) and second infections were more likely to be caused by another G type ( $p=0.05$ ).<sup>10</sup> However, one study from India reported that the risk of severe disease continued after several reinfections.<sup>9</sup>

In immunocompromised patients, natural rotavirus infection is not regularly associated with severe diarrhoea or systemic disease, although shedding of the virus may be prolonged. However, individuals with congenital immunodeficiency, bone marrow transplantation or solid organ transplantation sometimes experience severe, prolonged and even fatal RVGE.<sup>13</sup> In South Africa, the estimated incidence of acute RVGE was 2.3 fold (95% confidence interval: 1.8–2.9) higher in HIV-infected than in non-infected individuals.<sup>14</sup> A study in Malawi found no differences in rotavirus disease severity for hospitalized children with and without HIV infection, but of 29 HIV-infected and 45 HIV-uninfected children who completed at least 3 weeks of follow-up, 6 (21%) HIV-infected children shed rotavirus, compared with 2 (4%) HIV-uninfected children (relative risk 4.7 [95% CI: 1.0–21.5],  $p=0.05$ ). Shedding was not associated with diarrhoea.<sup>15</sup>

The immune correlates of protection against rotavirus infection are incompletely defined, but the immune responses to the VP4 and VP7 proteins are generally believed to be important. Serum anti-rotavirus IgA antibody responses have been used as a measure of immunogenicity of all the live attenuated rotavirus vaccines evaluated.<sup>16</sup>

## Rotavirus vaccines

Currently available vaccines are live, oral, attenuated rotavirus strains of human and/or animal origin that replicate in the human intestine. Two oral rotavirus vaccines are marketed internationally: the monovalent (RV1) Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) and the pentavalent (RV5) RotaTeq® (Merck & Co. Inc., West Point, PA, USA). In this document the 2 vaccines are referred to as RV1 and RV5, respectively. Lanzhou lamb rotavirus vaccine, manufactured by the Lanzhou Institute of Biomedical Products in China, and Rotavin-M1, manufactured by Polyvac in Viet Nam, are not available internationally and hence not further discussed here.

WHO guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines are available.<sup>15</sup>

0,23, 0,17 et 0,08) par rapport aux enfants sans antécédents d'infection. Les rotaviroses ultérieures ont été nettement moins graves que les primo-infections ( $p=0,02$ ) et les deuxièmes infections ont eu une plus grande probabilité d'être causée par un autre sérotype G ( $p=0,05$ ).<sup>10</sup> Néanmoins, une étude en Inde a signalé que le risque de maladie grave persistait après plusieurs réinfections.<sup>9</sup>

Chez les sujets immunodéprimés, les rotaviroses naturelles ne s'associent pas systématiquement à des diarrhées sévères ou à une maladie systémique, bien que l'excrétion du virus puisse se prolonger. En revanche, chez les sujets atteints d'immunodéficience congénitale ou ayant eu une transplantation de moelle osseuse ou d'un organe solide, il arrive d'observer des gastroentérites à rotavirus sévères, prolongées et parfois mortelles.<sup>13</sup> En Afrique du Sud, l'estimation de l'incidence de la gastroentérite aiguë à rotavirus a été 2,3 fois supérieure (intervalle de confiance (IC) à 95%: 1,8-2,9) chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux personnes séronégatives.<sup>14</sup> Une étude au Malawi n'a pas révélé de différence dans la gravité de la rotavirose chez les enfants hospitalisés avec ou sans VIH mais, sur les 29 enfants séropositifs et les 45 séronégatifs ayant achevé au moins 3 semaines de suivi, 6 enfants infectés par le VIH (21%) excrétaient des rotavirus, contre 2 (4%) enfants séronégatifs (risque relatif 4,7 [IC à 95%: 1,0-21,5],  $p=0,05$ ). L'excrétion n'a pas été associée à une diarrhée.<sup>15</sup>

Les indicateurs de la protection immunitaire contre les rotaviroses ne sont pas complètement définis, mais on pense en général que les réponses immunitaires aux protéines VP4 et VP7 jouent un rôle important. Les réponses des anticorps sériques IgA spécifiques ont été utilisées pour mesurer l'immunogénicité de tous les vaccins antirotavirus vivants atténués qui ont été évalués.<sup>16</sup>

## Vaccins antirotavirus

Les vaccins actuellement disponibles contiennent des souches vivantes, atténuées, d'origine humaine et/ou animale, administrées par voie orale et se répliquant dans l'intestin grêle. Deux vaccins oraux sont commercialisés au niveau international: le Rotarix®, monovalent (RV1) (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique) et le RotaTeq®, pentavalent (RV5) (Merck & Co. Inc., West Point, PA, États-Unis d'Amérique). Dans le présent article, nous nous référerons à ces 2 vaccins en les appelant respectivement RV1 et RV5. Le vaccin de Lanzhou, préparé à partir d'une souche de rotavirus d'agneau par le Lanzhou Institute of Biomedical Products en Chine et le Rotavin-M1, fabriqué par Polyvac au Viet Nam, ne sont pas disponibles sur le marché international et ne seront donc pas discutés davantage ici.

Il existe des lignes directrices de l'OMS pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins antirotavirus vivants atténués.<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Clark HF et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 6th ed. Elsevier Saunders, 2013:669-687.

<sup>14</sup> Groome MJ et al. Five-year cohort study on the burden of hospitalisation for acute diarrhoeal disease in African HIV-infected and HIV-uninfected children: potential benefits of rotavirus vaccine. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A173-178.

<sup>15</sup> Cunliffe NA et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*, 2001, 358(9281):550-555.

<sup>16</sup> *Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccine Annex 3*. Geneva, World Health Organization, 2007, WHO Technical report series 941. Available from <http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf>, accessed January 2013.

<sup>13</sup> Clark HF et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 6th ed. Elsevier Saunders, 2013:669-687.

<sup>14</sup> Groome MJ et al. Five-year cohort study on the burden of hospitalisation for acute diarrhoeal disease in African HIV-infected and HIV-uninfected children: potential benefits of rotavirus vaccine. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A173-178.

<sup>15</sup> Cunliffe NA et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*, 2001, 358(9281):550-555.

<sup>16</sup> *Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccine Annex 3*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007. Série de rapports techniques de l'OMS No 941. Disponible sur <http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf>, consulté en janvier 2013. [Document disponible en anglais uniquement.]

### **The monovalent human rotavirus vaccine (lyophilized and liquid)**

RV1 is a live, oral vaccine originating from a G1P[8] strain that was isolated from a case of infantile gastroenteritis. This strain has undergone multiple passages in tissue culture and the resulting attenuated vaccine strain, RIX4414, is propagated in Vero cells. First prepared as a lyophilized vaccine, a ready-to-use liquid formulation containing the same RIX4414 strain has subsequently been developed for 2 presentations: oral applicator and squeezable tube. The vaccine should be kept at 2–8 °C, protected from light, and should not be frozen. The vaccine shelf-life is 3 years. Each dose contains a suspension of at least  $10^{6.0}$  – the median cell culture infective dose (CCID<sub>50</sub>) – of live, attenuated human G1P[8] rotavirus particles. The volume is 1 ml for the lyophilized formulation and 1.5 ml for the liquid formulation. The vaccine should be used immediately after reconstitution (for the lyophilized formulation) or after opening (for the liquid presentation). If not used immediately, reconstituted RV1 can be stored either refrigerated (2–8 °C) or at ambient temperature <25 °C but should be given within 24 hours. The vaccine vials and oral applicator do not have vaccine vial monitors (VVM); the tube presentation has a VVM 14.

The 2 vaccine doses are administered at an interval of at least 4 weeks. According to the manufacturer, the first dose should be administered to infants ≥6 weeks of age and the second dose prior to 24 weeks of age.<sup>17, 18</sup> For WHO recommended schedules see WHO recommendations below.

### **The pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine**

RV5 is an oral vaccine that contains 5 reassortant rotaviruses developed from human and bovine (WC3) parent rotavirus strains. Four WC3-based reassortants express one of the VP7 proteins G1, G2, G3 or G4 from the human strains and the VP4 protein P7[5] from the bovine strain, whereas the fifth reassortant virus expresses the VP4 protein P1A[8] from a human strain and the G6 protein from the bovine parent strain. The reassortants are subsequently propagated in Vero cells using standard cell-culture techniques.

Each dose (2 ml) of the vaccine contains a minimum titre of approximately  $2.0 - 2.8 \times 10^6$  infectious units per reassortant, and not greater than  $116 \times 10^6$  infectious units per aggregate dose. The 5 reassortant strains are suspended in a solution of buffer and stabilizer that should be stored at 2–8 °C. RV5 should not be frozen. Following removal from refrigeration, the vaccine should be used as soon as possible. The vaccine tubes do not have VVMs.

The manufacturer's recommended schedule prescribes 3 oral doses at ages 2, 4 and 6 months. The first dose should be administered between ages 6–12 weeks and subsequent doses at intervals of 4–10 weeks. The man-

### **Le vaccin antirotavirus humain monovalent (lyophilisé et liquide)**

Le RV1 est un vaccin oral vivant préparé avec une souche G1P[8] isolée à partir d'un cas de gastro-entérite infantile. Cette souche a subi de nombreux passages en culture tissulaire et la souche vaccinale atténuée qui en a résulté, RIX4414, est propagée sur cellules Vero. Tout d'abord préparé sous forme lyophilisée, une présentation liquide, prête à l'emploi, de la même souche RIX4414 a été ensuite élaborée sous 2 conditionnements: applicateur pour administration orale et tube souple. Il doit être conservé à 2-8 °C, protégé de la lumière et ne pas être congelé. Il a une durée de conservation de 3 ans. Chaque dose contient une dose médiane d'au moins  $10^{6.0}$  unités infectieuses en culture cellulaire (DI50 en CC) de rotavirus vivant, atténué, humain G1P[8]. Le volume est de 1 ml sous forme lyophilisée et de 1,5 ml sous forme liquide. Le vaccin doit être utilisé immédiatement après reconstitution (pour la forme lyophilisée) ou après ouverture (pour la forme liquide). En cas d'utilisation différée, le RV1 reconstitué peut être conservé réfrigéré (2-8°C) ou à température ambiante jusqu'à 25°C mais pas >24 heures. Les ampoules de vaccin et l'applicateur oral n'ont pas de pastilles de contrôle (PCV); le tube a une PCV 14.

Les 2 doses vaccinales sont administrées à un intervalle d'au moins 4 semaines. Selon le fabricant, la première doit être administrée à des nourrissons âgés d'au moins 6 semaines et la seconde avant l'âge de 24 semaines.<sup>17, 18</sup> Pour connaître le calendrier préconisé par l'OMS, voir ci-après les «Recommandations de l'OMS».

### **Le vaccin antirotavirus pentavalent réassorti bovin-humain**

Le RV5 est un vaccin oral contenant 5 souches de rotavirus (WC3) réassorties obtenues à partir de souches mères d'origine humaine et bovine. Quatre souches réassorties expriment une des protéines VP7 G1, G2, G3 ou G4 provenant des souches humaines et la protéine VP4 P7[5] issue de la souche bovine, tandis que le cinquième virus réassorti exprime la protéine VP4 P1A[8] venant d'une souche humaine et la protéine G6 de la souche mère bovine. Les souches réassorties sont ensuite propagées sur cellules Vero par des techniques de cultures cellulaires classiques.

Chaque dose vaccinale (2 ml) contient un titre minimal d'environ  $2,0 - 2,8 \times 10^6$  unités infectieuses par souches réassorties et pas plus de  $116 \times 10^6$  unités infectieuses par dose combinée. Les 5 souches réassorties sont mises en suspension dans une solution tampon stabilisée qui doit être conservée à 2-8°C. Le RV5 ne doit pas être congelé. Après avoir été retiré du froid, le vaccin doit être utilisé aussi vite que possible. Les tubes n'ont pas de PCV.

Le calendrier recommandé par le fabricant consiste à administrer 3 doses orales aux âges de 2, 4 et 6 mois. La première dose sera administrée entre 6 et 12 semaines et les suivantes à des intervalles de 4 à 10 semaines. Le fabricant recommande d'ache-

<sup>17</sup> See [http://www.who.int/entity/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/Rotarix\\_liquid\\_tube\\_product\\_insert\\_text\\_2009.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/Rotarix_liquid_tube_product_insert_text_2009.pdf)

<sup>18</sup> See [http://www.who.int/entity/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/Rotarix\\_liquid\\_oral\\_applicator\\_product\\_insert\\_text\\_2009.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/Rotarix_liquid_oral_applicator_product_insert_text_2009.pdf)

<sup>17</sup> Voir [http://www.who.int/entity/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/Rotarix\\_liquid\\_tube\\_product\\_insert\\_text\\_2009.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/Rotarix_liquid_tube_product_insert_text_2009.pdf)

<sup>18</sup> Voir [http://www.who.int/entity/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/Rotarix\\_liquid\\_oral\\_applicator\\_product\\_insert\\_text\\_2009.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/Rotarix_liquid_oral_applicator_product_insert_text_2009.pdf)

ufacturer recommends that all 3 doses should be administered by age 32 weeks.<sup>19</sup> For WHO recommended schedules see WHO recommendations below.

### Efficacy and effectiveness of the rotavirus vaccine

A recent Cochrane review<sup>20</sup> shows that RV1 and RV5 are most efficacious against severe RVGE in subregions with very low or low child and adult mortality (WHO mortality strata A and B as defined below),<sup>21</sup> although the vaccines are also efficacious in subregions with high child mortality and high or very high adult mortality (WHO strata D and E).<sup>20</sup> Based on 11 RCTs of RV1 and 6 RCTs of RV5, this Cochrane review showed protection against severe RVGE after 1 and/or 2 years of follow up, ranging from approximately 80%–90% with modest waning over the period of observation in stratum A as compared to approximately 40%–60% efficacy over 2 years of follow up in stratum E.

However, since the incidence of severe rotavirus disease is significantly higher in high child mortality settings, the numbers of severe disease cases and deaths averted by vaccines in these settings are likely to be higher than in low mortality settings, despite the lower vaccine efficacy.<sup>3, 22</sup>

A descriptive review of observational studies mostly from high income and middle income countries, and a systematic review of observational and impact studies from industrialized countries have reported a substantial reduction in disease burden within a few years of vaccine implementation and also some evidence of herd protection in unvaccinated older children and adults. Data also suggest that rotavirus vaccination has delayed the onset and decreased the magnitude of the yearly seasons in several high income countries.<sup>23, 24</sup>

Observational studies in Mexico and Brazil after the introduction of RV1 reported a reduction in diarrhoea-related deaths in infants and young children.<sup>25, 26</sup> In

ver la série de prises vaccinales au plus tard à l'âge de 32 semaines.<sup>19</sup> Pour connaître le calendrier préconisé par l'OMS, voir ci-après «Recommandations de l'OMS».

### Efficacité et performance du vaccin antirotavirus

Selon une étude récente de Cochrane,<sup>20</sup> le RV1 et le RV5 sont les plus efficaces contre les gastroentérites sévères à rotavirus dans les sous-régions ayant une mortalité faible ou très faible des enfants et des adultes (voir ci-dessous la définition par l'OMS des strates de mortalité A et B),<sup>21</sup> bien que les vaccins soient efficaces également dans les sous régions ayant une forte mortalité des enfants et une mortalité forte ou très forte des adultes (strates D et E de l'OMS).<sup>20</sup> Sur la base de 11 essais contrôlés randomisés (ECR) pour le RV1 et 6 pour le RV5, cette étude a mis à jour une protection contre les gastroentérites sévères à rotavirus après 1 et/ou 2 ans de suivi, allant d'environ 80%-90%, avec une faible diminution sur la période d'observation dans la strate A, à une efficacité d'environ 40%-60% sur 2 ans de suivi dans la strate E.

Toutefois, comme l'incidence des rotaviruses sévères est nettement plus élevée dans les milieux où il y a une forte mortalité des enfants, le nombre des cas graves et des décès évités par la vaccination dans ce cadre est probablement plus élevé qu'en situation de faible mortalité, malgré une efficacité plus faible du vaccin.<sup>3, 22</sup>

Un examen descriptif des études d'observation, provenant pour la plupart de pays à revenu élevé ou intermédiaire, et un examen systématique des études d'observation et d'impact dans les pays industrialisés ont indiqué une baisse substantielle de la charge de morbidité dans les quelques années suivant la mise en œuvre du vaccin et aussi quelques signes d'une immunité de groupe bénéficiant aux enfants plus âgés et aux adultes non vaccinés. Les données laissent à penser par ailleurs que la vaccination antirotavirus a retardé le démarrage et réduit l'ampleur des épidémies saisonnières dans plusieurs pays à haut revenu.<sup>23, 24</sup>

Des études d'observation au Mexique et au Brésil après l'introduction du RV1 ont indiqué une baisse du nombre des décès dus aux diarrhées chez les nourrissons et les jeunes enfants.<sup>25, 26</sup> Au

<sup>19</sup> See [http://www.who.int/entity/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/RotaTeq\\_Product\\_Insert.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/RotaTeq_Product_Insert.pdf) and [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf)

<sup>20</sup> Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Systematic Review*, 2012, 11:CD008521.

<sup>21</sup> To aid in cause of death and burden of disease analyses, WHO subregions are stratified (A through E) based on levels of child and adult mortality: Stratum A, very low child and very low adult mortality; Stratum B, low child and low adult mortality; Stratum C, low child and high adult mortality; Stratum D, high child and high adult mortality; Stratum E, high child and very high adult mortality. The 9 low- and middle-income subregions included in the model are: African Region: D and E; Region of the Americas: B and D; South-East Asia Region: B and D, Eastern Mediterranean Region: B and D, and Western Pacific Region: B. Please consult the *List of Member States by WHO region and mortality stratum* available at [www.who.int/entity/whr/2003/en/member\\_states\\_182-184\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf), accessed January 2013.

<sup>22</sup> Grading of scientific evidence – Tables 1–4: Does RV1 and RV5 induce protection against rotavirus morbidity and mortality in young children both in low and high mortality settings? Available from [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/rotavirus\\_grad\\_rv1\\_rv5\\_protection](http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_rv5_protection)

<sup>23</sup> Patel MM et al. Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. *PLoS Medicine*, 2012, 9: e1001330.

<sup>24</sup> Giaquinto C et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Human Vaccines*, 2011, 7:734–748.

<sup>25</sup> Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhoea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:299–305.

<sup>26</sup> do Carmo GM et al. Decline in diarrhoea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1001024

<sup>19</sup> Voir [http://www.who.int/entity/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/RotaTeq\\_Product\\_Insert.pdf](http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/RotaTeq_Product_Insert.pdf) et [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf)

<sup>20</sup> Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Systematic Review*, 2012, 11:CD008521.

<sup>21</sup> Pour aider à analyser les causes de mortalité et la charge de morbidité, les sous-régions de l'OMS ont été réparties en strates (A à E) selon les niveaux de mortalité des enfants et des adultes: strate A, très faible mortalité des enfants et des adultes; strate B, faible mortalité des enfants et des adultes; strate C, faible mortalité des enfants et forte mortalité des adultes; strate D, forte mortalité des enfants et des adultes; strate E, très forte mortalité des enfants et des adultes. Les 9 sous-régions à revenu faible ou intermédiaire intégrées dans le modèle sont les suivantes: Région africaine: D et E; Région des Amériques: B et D; Région de l'Asie du Sud-Est: B et D, Région de la Méditerranée orientale: B et D, et Région du Pacifique occidental: B. Veuillez-vous référer à la Liste des États Membres par Région OMS et strate de mortalité sur: [www.who.int/entity/whr/2003/en/member\\_states\\_182-184\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf), consulté en janvier 2013.

<sup>22</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableaux 1-4: Le RV1 et le RV5 induisent-ils une protection contre la morbidité et la mortalité imputables aux rotavirus chez le jeune enfant dans les situations de faible et de forte mortalité? Disponible sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/rotavirus\\_grad\\_rv1\\_rv5\\_protection](http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_rv5_protection)

<sup>23</sup> Patel MM et al. Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. *PLoS Medicine*, 2012, 9: e1001330.

<sup>24</sup> Giaquinto C et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Human Vaccines*, 2011, 7:734–748.

<sup>25</sup> Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhoea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:299–305.

<sup>26</sup> do Carmo GM et al. Decline in diarrhoea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1001024

Mexico, the estimated decline in the rate of diarrhoea-related deaths was greatest among infants <11 months of age (a relative reduction of 41% (95% CI: 36%–47%). There was also a relative reduction among children aged 12–23 months (29%, 95% CI: 17%–39%) but no significant reduction was observed in children 24–59 months of age (7%, 95% CI: 14%–26%).<sup>25</sup> In Brazil, a study reported that compared to expected rates based on pre-vaccine era trends, rates for diarrhoea-related mortality were 22% (95% CI: 6%–44%) lower than expected. The largest reductions in deaths (22%–28%) were among children younger than 2 years, who had the highest rates of vaccination. In contrast, lower reductions in deaths (4%, 95% CI: 30%–29%) were noted among children 2–4 years of age, who were not age-eligible for vaccination during the study period.<sup>26</sup>

No randomized control trials (RCTs) have been conducted to specifically assess differences in all-cause mortality between different vaccine schedules or among studies in different WHO mortality strata.<sup>20</sup> Data from case-control studies show that RV1 and RV5 are more efficacious when the full course is given, but some protection may also be achieved following an incomplete vaccination series. For example, RV5 exhibits substantial effectiveness against RVGE before completion of the full 3 dose regimen.<sup>20, 27</sup>

The interchangeability of RV1 and RV5 has not been studied.

RV1 and RV5 have similar efficacy against severe RVGE in countries where a high diversity of strains co-circulate, suggesting an important role for heterotypic protective immunity. However, indirect evidence suggests that homotypic immunity also plays a role in protection against subsequent RV infection. Characterization of RV strains present in the environment post-vaccination is needed to exclude population-based selection of 'escape' strains due to long-term pressure exerted by homotypic immunity.<sup>11</sup>

### Duration of protection

Published RCTs are not adequately powered to conclude definitively whether or not efficacy wanes for either RV1 or RV5. With RV5, RCTs that enrolled subjects from 11 countries, reported an efficacy against severe disease estimated at 98% (95% CI: 88%–100%) during the first rotavirus season and 88% (95% CI: 49%–99%) during the second season.<sup>28</sup> An extension of this trial demonstrated a sustained reduction in the number of hospitalizations for rotavirus disease also 3 years after vaccination.<sup>29</sup> Reports from RCTs were consistent with little

Mexique, la diminution estimative du taux de mortalité imputable aux diarrhées a été la plus grande chez les nourrissons âgés de <11 mois (baisse relative de 41% (IC à 95%: 36%-47%). Il y a eu aussi une baisse relative chez les enfants âgés de 12 à 23 mois (29%, IC à 95%: 17%-39%), mais aucune diminution significative n'a été observée chez les enfants de 24 à 59 mois (7%, IC à 95%: 14%-26%).<sup>25</sup> Au Brésil, une étude a indiqué qu'en comparaison avec les taux escomptés sur la base des tendances avant l'ère de la vaccination, les taux de mortalité imputable à la diarrhée étaient inférieurs de 22% (IC à 95%: 6%-44%) à ce qu'on aurait pu attendre. Les plus fortes diminutions de la mortalité (22%-28%) ont été observées chez les enfants de <2 ans, qui avaient aussi les taux de vaccination les plus élevés. À l'inverse, des baisses plus faibles de la mortalité (4%, IC à 95%: 30%-29%) ont été enregistrées chez les enfants de 2 à 4 ans, qui avaient dépassé l'âge de la vaccination au cours de la période de l'étude.<sup>26</sup>

Aucun ECR n'a été fait pour évaluer spécifiquement la mortalité toutes causes confondues entre les différents calendriers de vaccination ou entre les études faites dans les diverses strates de mortalité de l'OMS.<sup>20</sup> Les données des études cas-témoins établissent que le RV1 et le RV5 sont plus efficaces quand le calendrier complet est administré, mais qu'on peut arriver à obtenir un certain degré de protection après des séries incomplètes de vaccination. Par exemple, le RV5 montre une nette efficacité contre la gastroentérite à rotavirus avant d'avoir terminé la série complète de 3 doses.<sup>20, 27</sup>

L'interchangeabilité du RV1 et du RV5 n'a pas été étudiée.

Le RV1 et le RV5 ont une efficacité similaire contre la GERV sévère dans les pays où il y a une circulation concomitante d'une grande diversité de souches, ce qui évoque un rôle important pour l'immunité protectrice hétérotypique. En revanche, des preuves indirectes tendent à indiquer que l'immunité homotypique pourrait également jouer un rôle dans la protection contre des rotaviroses ultérieures. La caractérisation des souches présentes dans l'environnement après la vaccination est nécessaire pour exclure la sélection de souches «d'échappement» dans les populations à cause d'une pression durable de l'immunité homotypique.<sup>11</sup>

### Durée de la protection

Les ECR publiés n'ont pas une puissance suffisante pour conclure définitivement à une diminution dans le temps de l'efficacité du RV1 ou du RV5. Pour le RV5, des ECR ayant recruté des sujets dans 11 pays ont indiqué une efficacité contre la rotavirose sévère estimée à 98% (IC à 95%: 88%-100%) pendant la première saison et 88% (IC à 95%: 49%-99%) pendant la seconde.<sup>28</sup> Une extension de cet essai a mis en évidence une diminution durable du nombre des hospitalisations pour rotavirose également 3 ans après la vaccination.<sup>29</sup> Les rapports des ECR ont concordé avec une légère diminution de l'efficacité du

<sup>27</sup> Wang FT et al. Effectiveness of an Incomplete RotaTeq® (RV5) Vaccination Regimen in Preventing Rotavirus Gastroenteritis in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, [Epub ahead of print].

<sup>28</sup> Vesikari T et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in preventing rotavirus gastroenteritis and reducing associated health care resource utilization. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

<sup>29</sup> Vesikari T et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *European Journal of Pediatrics*, 2010, 169: 1379–1386.

<sup>27</sup> Wang FT et al. Effectiveness of an Incomplete RotaTeq® (RV5) Vaccination Regimen in Preventing Rotavirus Gastroenteritis in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, [Epub ahead of print].

<sup>28</sup> Vesikari T et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in preventing rotavirus gastroenteritis and reducing associated health care resource utilization. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

<sup>29</sup> Vesikari T et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *European Journal of Pediatrics*, 2010, 169: 1379–1386.



decrease in the efficacy of RV1 against severe rotavirus disease during the second season of follow-up, from 83% (95% CI: 67%–92%) to 79% (95% CI: 66%–87%) in Latin America<sup>30</sup> and from 96% (95% CI: 90%–99%) to 86% (95% CI: 76%–92%) in Europe.<sup>31</sup> A RCT of RV1 conducted in 3 high income settings in Asia reported sustained efficacy against severe RVGE of 100% (95% CI: 67.5%–100%) during the third year of life.<sup>32</sup>

In contrast, a study of RV5 conducted in 3 countries in sub-Saharan Africa reported an estimated efficacy of 39.3% (95% CI: 19.1%–54.7%) against severe RVGE over the full follow-up period with an estimated 64.2% (95% CI: 40.2%–79.4%) during the first year after vaccination and 19.6% (95% CI: 15.7%–44.4%) in the second year after vaccination.<sup>33</sup> For RV1 in South Africa, results from the extended follow-up of a RCT are inconclusive given the lack of power in the extension study.<sup>34</sup>

There is currently insufficient evidence to make a general recommendation on the need for a third dose of RV1 in the primary series. A RCT directly assessing vaccine efficacy against severe RVGE in South Africa and Malawi did not show statistically significant differences between 2 doses and 3 doses of RV1; 58.7%, (95% CI: 35.7%–74%) and 63.7%, (95% CI: 42.4%–77.8%), respectively.<sup>35</sup> However, in South African children, the efficacy of 2 or 3 doses of RV1 against severe RVGE over 2 consecutive rotavirus seasons was 32% ( $p = 0.487$ ) and 85% ( $p = 0.006$ ), respectively, as compared to the placebo group.<sup>34</sup> Similarly, although significant reduction of RVGE of any severity was observed in the 2-dose group (49%;  $p = 0.007$ ), the reduction was lower than that in the 3-dose group (68%;  $p < 0.001$ ). Further adequately powered studies would be helpful to explore whether additional doses have a favourable risk/benefit ratio in high mortality settings and whether partial vaccination is also efficacious against severe rotavirus diarrhoea.<sup>36</sup>

## Vaccine safety and precautions

In a recent review of efficacy and safety of the current rotavirus vaccines that included 41 trials with 186 263 participants, no differences were observed

RV1 contre la rotavirose sévère lors de la deuxième saison de suivi: de 83% (IC à 95%: 67%-92%) à 79% (IC à 95%: 66%-87%) en Amérique latine<sup>30</sup> et de 96% (IC à 95%: 90%-99%) à 86% (IC à 95%: 76%-92%) en Europe.<sup>31</sup> Un ECR du RV1, mené dans 3 milieux à haut revenu en Asie, a indiqué une efficacité durable contre la GERV sévère de 100% (IC à 95%: 67,5%-100%) pendant la troisième année de vie.<sup>32</sup>

Inversement, une étude menée sur le RV5 dans 3 pays africains a indiqué une efficacité estimative de 39,3% (IC à 95%: 19,1%-54,7%) contre la GERV sévère pendant toute la période de suivi, avec une estimation à 64,2% (IC à 95%: 40,2%-79,4%) pendant la première année après la vaccination et 19,6% (IC à 95%: 15,7%-44,4%) pendant la seconde année.<sup>33</sup> Pour le RV1 en Afrique du Sud, les résultats du suivi étendu d'un ECR ne sont pas concluants en raison du manque de puissance de l'étude d'extension.<sup>34</sup>

On n'a pas pour l'instant de données suffisantes pour faire une recommandation générale sur la nécessité d'ajouter une troisième dose à la série du RV1. Un ECR évaluant directement l'efficacité de la vaccination contre la GERV sévère en Afrique du Sud et au Malawi n'a pas révélé de différences statistiques significatives entre 2 et 3 doses de RV1; 58,7%, (IC à 95%: 35,7%-74%) et 63,7%, (IC à 95%: 42,4%-77,8%), respectivement.<sup>35</sup> En revanche, chez des enfants d'Afrique du Sud, l'efficacité de 2 ou 3 doses de RV1 contre la GERV sévère sur 2 saisons consécutives a été de 32% ( $p = 0,487$ ) et 85% ( $p = 0,006$ ), respectivement, par rapport au groupe placebo.<sup>34</sup> De même, bien qu'on ait observé une baisse significative des GERV, toutes gravités confondues, dans le groupe à 2 doses (49%;  $p = 0,007$ ), la diminution a été plus faible dans le groupe à 3 doses (68%;  $p < 0,001$ ). D'autres études ayant la puissance requise seraient utiles pour examiner si des doses supplémentaires ont un rapport risque-avantage favorable dans les situations de forte mortalité et si la vaccination partielle est également efficace contre les diarrhées sévères à rotavirus.<sup>36</sup>

## Innocuité du vaccin et précautions

Lors d'un examen récent de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins antirotavirus couvrant 41 essais avec 186 263 participants, aucune différence n'a été observée entre les groupes

<sup>30</sup> Linhares AC et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*, 2008, 371:1181–1189.

<sup>31</sup> Vesikari T et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007, 24, 370:1757–1763.

<sup>32</sup> Phua KB et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*, 2012, 30:4552–4557.

<sup>33</sup> Armah GE et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 376:606–614.

<sup>34</sup> Madhi SA et al. Efficacy and immunogenicity of 2 or 3 dose rotavirus-vaccine regimen in South African children over two consecutive rotavirus-seasons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A44-51.

<sup>35</sup> Madhi SA et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhoea in African infants. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:289-298.

<sup>36</sup> Grading of scientific evidence – Tables 5–6: Is giving a third dose of RV1 superior to the currently recommended 2-dose schedule? (Table 5); Is partial vaccination also efficacious against severe rotavirus diarrhoea? (Table 6). Available from [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/rotavirus\\_grad\\_rv1\\_3rd\\_dose](http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_3rd_dose)

<sup>30</sup> Linhares AC et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*, 2008, 371:1181–1189.

<sup>31</sup> Vesikari T et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007, 24, 370:1757–1763.

<sup>32</sup> Phua KB et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*, 2012, 30:4552–4557.

<sup>33</sup> Armah GE et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 376:606–614.

<sup>34</sup> Madhi SA et al. Efficacy and immunogenicity of 2 or 3 dose rotavirus-vaccine regimen in South African children over two consecutive rotavirus-seasons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A44-51.

<sup>35</sup> Madhi SA et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhoea in African infants. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:289-298.

<sup>36</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableaux 5-6: L'administration d'une troisième dose de RV1 est-elle supérieure au calendrier de 2 doses actuellement recommandé? (Tableau 5); La vaccination partielle est-elle également efficace contre la diarrhée sévère à rotavirus? (Tableau 6). Disponible sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/rotavirus\\_grad\\_rv1\\_3rd\\_dose](http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_3rd_dose)

between the vaccine groups and the placebo groups in terms of events that required discontinuation of the vaccination schedule.<sup>19</sup>

A RCT that enrolled a total of 100 HIV-positive infants aged 6–10 weeks in South Africa found that 3 doses of RV1 were tolerated well and elicited a satisfactory immune response without aggravating the immunologic or HIV condition.<sup>37</sup> Similarly, a RCT in Kenya showed no significant differences in serious or non-serious adverse events between the 88 HIV-exposed RV5 recipients versus the 89 HIV-exposed placebo recipients who were vaccinated at approximately 6, 10, and 14 weeks of age.<sup>38</sup>

Simultaneous administration of RV1 or RV5 with other vaccines of the infant immunization programme, including combined diphtheria, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine (DTaP), inactivated poliovirus vaccine (IPV), *H. influenzae* type b conjugate (Hib), hepatitis B vaccine, and pneumococcal conjugate vaccine have been shown not to interfere significantly with the protective immune responses or safety profile of the respective vaccines.<sup>39, 40</sup> Although OPV may have an inhibitory effect on the immune response to the first dose of both rotavirus vaccines, this interference does not persist after administration of subsequent doses of rotavirus vaccines.<sup>41</sup>

Breastfeeding and prematurity (<37 weeks' gestation) do not seem to significantly impair the response to the rotavirus vaccines.<sup>20, 42</sup>

Contraindications for using rotavirus vaccines are severe hypersensitivity to any of their components and severe immunodeficiency including severe combined immunodeficiency (SCID). Vaccination should be postponed in case of ongoing acute gastroenteritis or fever with moderate to severe illness. These vaccines are not routinely recommended for infants with a history of intussusception or intestinal malformations possibly predisposing for intussusception.

In 2010, contamination of RV1 with full length DNA from porcine circovirus was reported and subsequently, low levels of DNA fragments of this virus were also detected in bulk lots of RV5.<sup>43</sup> Porcine circovirus is not known to infect or cause disease in humans. GACVS has concluded that given the extensive clinical data supporting the safety of both RV1 and RV5 and the benefits of

vaccinés et les groupes placebo pour ce qui est des événements nécessitant d'interrompre le calendrier de vaccination.<sup>19</sup>

Un ECR ayant recruté au total 100 nourrissons séropositifs pour le VIH et âgés de 6 à 10 semaines en Afrique du Sud a révélé que 3 doses de RV1 étaient bien tolérées et induisaient une réponse immunitaire satisfaisante sans aggraver l'état immunologique ou pathologique lié au VIH.<sup>37</sup> De même, un ECR au Kenya n'a pas mis en évidence de différences significatives au niveau des effets indésirables graves ou bénins entre 88 sujets ayant reçu le RV5 et exposés au VIH et 89 sujets d'un groupe placebo, également exposés au VIH, vaccinés aux âges d'environ 6, 10 et 14 semaines.<sup>38</sup>

Lors de l'administration simultanée du RV1 ou du RV5 et d'autres vaccins du programme de vaccination infantile, parmi lesquels celui associant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et le vaccin antioquelucheux acellulaire (DTCa), le vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI), le vaccin conjugué contre *H. influenzae* type b (Hib), le vaccin anti-hépatite B et le vaccin antipneumococcique conjugué, on n'a pas observé d'interférence significative avec les réponses immunitaires de protection ou les profils d'innocuité des autres vaccins.<sup>39, 40</sup> Bien que le VPO puisse avoir un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire à la première dose des 2 vaccins antirotavirus, cette interférence ne persiste pas après l'administration des doses suivantes des vaccins antirotavirus.<sup>41</sup>

L'allaitement au sein et la prématurité (<37 semaines de gestation) ne semblent pas nuire sensiblement à la réponse aux vaccins antirotavirus.<sup>20, 42</sup>

Les contre-indications à l'utilisation des vaccins antirotavirus sont une forte hypersensibilité à l'un de leurs constituants ou une immunodéficience sévère, dont le déficit immunitaire combiné sévère (SCID). La vaccination doit être différée en cas de gastroentérite aiguë en cours ou de fièvre accompagnant une affection modérée à grave. D'ordinaire, ces vaccins ne sont pas recommandés aux nourrissons avec des antécédents d'invagination ou de malformations intestinales les prédisposant à ce type de problème.

En 2010, on a signalé la contamination d'un RV1 avec la séquence complète d'ADN d'un circovirus porcin et, ensuite, de faibles teneurs en fragments d'ADN de ce virus ont aussi été décelés dans des lots de RV5 en vrac.<sup>43</sup> Le circovirus porcin n'est pas connu pour infecter l'homme ou être pathogène pour lui. Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale a conclu que, compte tenu de la multitude des données cliniques

<sup>37</sup> Steele AD et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30:125–130.

<sup>38</sup> Laserson KF et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV, RotaTeq®), in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A61–70.

<sup>39</sup> See [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_rotarix.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf)

<sup>40</sup> See [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf)

<sup>41</sup> Soares-Weiser K et al. *Rotavirus vaccine schedules: a systematic review of safety and efficacy from RCTs and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines*. Report to WHO/Initiative for Vaccine Research, 2012. Available from [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares\\_K\\_et\\_al\\_SAGE\\_April\\_rotavirus.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf), accessed January 2013.

<sup>42</sup> Goveia MG et al. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27:656–658.

<sup>43</sup> McClenahan SD et al. Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines. *Vaccine*, 2011, 29:4745–4753.

<sup>37</sup> Steele AD et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30:125–130.

<sup>38</sup> Laserson KF et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV, RotaTeq®), in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A61–70.

<sup>39</sup> Voir [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_rotarix.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf)

<sup>40</sup> Voir [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf)

<sup>41</sup> Soares-Weiser K et al. *Rotavirus vaccine schedules: a systematic review of safety and efficacy from RCTs and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines*. Rapport fait à l'OMS/ Initiative pour la recherche sur les vaccins, 2012. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares\\_K\\_et\\_al\\_SAGE\\_April\\_rotavirus.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf), consulté en janvier 2013. [Document disponible en anglais uniquement.]

<sup>42</sup> Goveia MG et al. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27:656–658.

<sup>43</sup> McClenahan SD et al. Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines. *Vaccine*, 2011, 29:4745–4753.

rotavirus vaccination for children, the benefits of vaccination far outweigh any currently known risk associated with use of either rotavirus vaccine.<sup>44</sup>

### The risk of intussusception

Post-licensure surveillance showed that the previously marketed rotavirus vaccine, RotaShield® (Wyeth-Lederle), carried an attributable risk of intussusception estimated at 1:10 000 recipients.<sup>45</sup> Intussusception, an intestinal invagination resulting in obstruction, is characterized clinically by intermittent severe abdominal pain, blood in the stools, a palpable lump in the abdomen, and vomiting. This serious and potentially fatal condition was associated primarily with the first of the 3 oral vaccine doses and the highest attributable risk was found in infants >3 months of age. The pathogenic mechanisms involved in intussusception following rotavirus vaccination remain poorly defined.

RCTs conducted so far have lacked power to rule out very small relative risks of association between RV1 or RV5 and intussusception in narrow risk windows, for example the 1–7 day period after dose 1.<sup>20, 46</sup> However, no increased risk of intussusception was detected with either RV1 or RV5 in 2 RCTs, each of which included approximately 60 000–70 000 infants (30 000–35 000 received rotavirus vaccine) and designed to detect a risk similar to that seen with Rotashield®.<sup>28, 47</sup>

Using self-controlled case-series and case-control methods the potential association between RV1 and intussusception was investigated after routine immunization of infants in Mexico and Brazil.<sup>48</sup> The study included 615 case patients (285 in Mexico and 330 in Brazil) and 2050 controls. An increased risk of intussusception 1–7 days after the first dose of RV1 was identified among infants in Mexico using both the self-controlled case-series method (incidence ratio, 5.3; 95% CI: 3.0–9.3) and the case-control method (odds ratio, 5.8; 95% CI: 2.6–13.0). Among infants in Brazil no significant risk was found after the first dose, but an increased risk by a factor of 1.9 to 2.6 was seen 1–7 days after the second dose. A combined annual excess of 96 cases of intussusception in Mexico (approximately 1 per 51 000 infants) and in Brazil (approximately 1 per 68 000 infants) and of 5 deaths due to intussusception was attributable to RV1.

A prospective, active surveillance study for intussusception in infants following RV1 vaccination was per-

étayant l'innocuité du RV1 comme du RV5, ainsi que des bénéfices de la vaccination antirotavirus pour les enfants, les avantages de celle-ci dépassent de loin les risques actuellement connus en relation avec l'utilisation de l'un ou l'autre de ces 2 vaccins.<sup>44</sup>

### Le risque d'invagination intestinale

La pharmacovigilance a mis en évidence que le RotaShield® (Wyeth-Lederle), un vaccin antirotavirus commercialisé auparavant, s'accompagnait d'un risque attribuable d'invagination intestinale estimé à 1/10 000 sujets vaccinés.<sup>45</sup> L'invagination intestinale, ou intussusception, provoquant une obstruction, se caractérise sur le plan clinique par des douleurs abdominales intermittentes sévères, du sang dans les selles, une masse palpable dans l'abdomen et des vomissements. On a associé avant tout cette affection grave et potentiellement mortelle à la première des 3 doses orales de vaccin et l'on a trouvé le risque attribuable le plus élevé chez les nourrissons âgés de >3 mois. Les mécanismes pathogènes impliqués dans l'invagination intestinale postvaccinale restent mal définis.

Les ECR menés jusqu'à présent n'ont pas eu la puissance nécessaire pour exclure de très faibles risques relatifs d'association entre le RV1 ou le RV5 et l'invagination intestinale dans des fenêtres étroites, par exemple sur une période de 1 à 7 jours suivant la première dose.<sup>20, 46</sup> Toutefois, 2 ECR n'ont pas détecté d'augmentation du risque d'invagination intestinale pour le RV1 ou le RV5; chacun d'entre eux a porté sur environ 60 à 70 000 nourrissons (30 000–35 000 ont été vaccinés) et a été conçu pour déceler un risque similaire à celui observé avec le Rotashield®.<sup>28, 47</sup>

À l'aide de la méthode des séries de cas auto-contrôlées et de la méthode cas-témoin, une enquête sur le lien potentiel entre le RV1 et l'invagination intestinale a été faite après la vaccination systématique des nourrissons au Mexique et au Brésil.<sup>48</sup> L'étude a couvert 615 cas (285 au Mexique et 330 au Brésil) et 2050 témoins. Un risque accru d'invagination intestinale de 1 à 7 jours après la première dose de RV1 a été repéré chez les nourrissons au Mexique en appliquant à la fois la méthode des séries de cas auto-contrôlées (ratio d'incidence, 5,3; IC à 95%: 3,0-9,3) et la méthode cas-témoins (rapport des côtes o, 5,8; IC à 95%: 2,6-13,0). Chez les nourrissons au Brésil, aucun risque significatif n'a été mis en évidence après la première dose, mais un risque accru d'un facteur de 1,9 à 2,6 a été observé de 1 à 7 jours après la deuxième dose. Un excédent annuel combiné de 96 cas d'invaginations intestinales au Mexique (environ 1 pour 51 000 nourrissons) et au Brésil (environ 1 pour 68 000 nourrissons) et de 5 décès dus à l'invagination intestinale a été attribué au RV1.

Une étude prospective de surveillance active de l'invagination intestinale chez les nourrissons après la vaccination par le RV1

<sup>44</sup> See No 30, 2010, pp. 285–292.

<sup>45</sup> *Acute intussusception in infants and young children* (WHO/N&B/02.19). Geneva, World Health Organization, 2002. Available at <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF06/www640.pdf>, accessed January 2013.

<sup>46</sup> Buttery JP et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*, 2011, 29:3061–3066.

<sup>47</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.

<sup>48</sup> Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2283–2292

<sup>44</sup> Voir N° 30, 2010, pp. 285–292.

<sup>45</sup> *Acute intussusception in infants and young children* (WHO/N&B/02.19). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002. Disponible sur <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF06/www640.pdf> consulté en janvier 2013. [Document disponible en anglais uniquement.]

<sup>46</sup> Buttery JP et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*, 2011, 29:3061–3066.

<sup>47</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.

<sup>48</sup> Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2283–2292

formed in Mexico during the period 2008–2010.<sup>49</sup> The relative incidence of intussusception within 31 days of vaccination was 1.8 (95% CI: 1.2–2.5; p=0.001) post-dose 1 and 1.1 (95% CI: 0.8–1.5; p=0.8) post-dose 2. The relative incidence of intussusception within 7 days of vaccination was 6.5 post-dose 1 (95% CI: 4.2–10.1; p<0.001) and 1.3 post-dose 2 (95% CI: 0.8–2.1; p=0.3). The attributable risk of intussusception within 7 days of vaccine dose 1 was estimated at 3 to 4 additional cases of intussusception per 100 000 vaccinated infants.

In Australia, an excess of observed compared to expected cases of intussusception was reported for both RV1 and RV5 among children 1–3 months of age. With RV1, the relative risk was 3.5 (95% CI: 0.7–10.1) 1–7 days after the first dose and 1.5 (95% CI: 0.4–3.9) 1–21 days after the first dose. The corresponding figures for RV5 were 5.3 (95% CI: 1.1–15.4) and 3.5 (95% CI: 1.3–7.6).<sup>46</sup>

Two large cohort studies with active follow-up assessed the risk of intussusception following receipt of RV5 in the USA. In one US study, covering the period 2006–2010, a total of 786 725 RV5 doses, including 309 844 first doses, were administered to infants 4–34 weeks of age. Comparing the incidence of intussusception between rotavirus vaccine recipients and similarly aged recipients of other infant vaccines, no statistically significant increased risk of intussusception with RV5 was observed for either comparison group following any dose in either the 1–7 day or 1–30 day risk window.<sup>50</sup> The other US study, which compared the risk of intussusception between 85 397 RV5 recipients and 62 820 DTaP recipients found 6 and 5 confirmed cases of intussusception, respectively, within 30 days following either dose. The relative risk of intussusception was 0.8 (95% CI: 0.2–3.5).<sup>51</sup>

Thus, in some but not all settings, post-marketing surveillance of both currently available rotavirus vaccines has detected a small increased risk of intussusception (about 1–2/100 000 infants vaccinated) shortly after the first dose. Where present, this risk is 5–10 times lower than that observed with the previously licensed RotaShield®, and the benefits of rotavirus vaccination against severe diarrhoea and death from rotavirus infection far exceeds the risk of intussusception.<sup>52</sup>

Administration of the first and last dose of RV1 and RV5 at different ages inside the recommended age window has not shown any impact on the incidence of serious adverse events including intussusception.<sup>53</sup> No

a été faite au Mexique sur la période 2008–2010.<sup>49</sup> L'incidence relative de l'invagination intestinale dans les 31 jours suivant la vaccination a été de 1,8 (IC à 95%: 1,2–2,5; p=0,001) après la dose 1 et de 1,1 (IC à 95%: 0,8–1,5; p=0,8) après la dose 2. L'incidence relative dans les 7 jours suivant la vaccination a été de 6,5 (IC à 95%: 4,2–10,1; p<0,001) après la dose 1 et de 1,3 après la dose 2 (IC à 95%: 0,8–2,1; p=0,3). Le risque attribuable d'invagination intestinale dans les 7 jours suivant la dose 1 a été estimé à 3 à 4 cas supplémentaires pour 100 000 enfants vaccinés.

En Australie, on a signalé pour le RV1 comme pour le RV5 un excédent des cas d'invagination intestinale observés par rapport au nombre attendu chez les enfants âgés de 1 à 3 mois. Avec le RV1, le risque relatif a été de 3,5 (IC à 95%: 0,7–10,1) de 1 à 7 jours après la première dose et de 1,5 (IC à 95%: 0,4–3,9) de 1 à 21 jours après la première dose. Pour le RV5, les chiffres correspondants ont été de 5,3 (IC à 95%: 1,1–15,4) et de 3,5 (IC à 95%: 1,3–7,6).<sup>46</sup>

Deux grandes études de cohorte avec suivi actif ont évalué le risque d'invagination intestinale après administration du RV5 aux États-Unis d'Amérique. Dans l'une d'entre elles, couvrant la période 2006–2010, au total 786 725 doses de RV5, dont 309 844 premières doses, ont été administrées à des nourrissons âgés de 4 à 34 semaines. En comparant l'incidence de l'invagination intestinale entre les sujets vaccinés contre le rotavirus et ceux du même âge vaccinés contre d'autres maladies infantiles, aucune augmentation statistiquement significative du risque n'a été observée pour le RV5 dans les 2 groupes de la comparaison, que ce soit sur la période du risque de 1 à 7 jours ou de 1 à 30 jours après la vaccination.<sup>50</sup> L'autre étude américaine, qui a comparé le risque d'invagination intestinale entre 85 397 sujets vaccinés par le RV5 et 62 820 vaccinés par le DTaP, a mis en évidence 6 et 5 cas confirmés respectivement, dans les 30 jours suivant l'administration, quelle que soit la dose. Le risque relatif d'invagination intestinale a été de 0,8 (IC à 95%: 0,2–3,5).<sup>51</sup>

Dans certaines situations donc, mais pas toutes, la surveillance post-commercialisation des 2 vaccins antirotavirus actuellement disponibles a décelé une légère augmentation du risque d'invagination intestinale (environ 1–2/100 000 nourrissons vaccinés) peu après la première dose. Lorsqu'il existe, ce risque est inférieur de 5 à 10 fois à celui observé avec le RotaShield®, vaccin précédemment homologué, et les bénéfices de la vaccination antirotavirus contre les diarrhées sévères et la mort par rotavirose dépassent de loin le risque d'invagination intestinale.<sup>52</sup>

L'administration de la première et de la dernière doses de RV1 et de RV5 à différents âges à l'intérieur de la période recommandée n'a pas eu d'impact avéré sur l'incidence des événements indésirables graves, dont l'invagination intestinale.<sup>53</sup> On

<sup>49</sup> Velázquez FR et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the monovalent human Rotavirus Vaccine in Mexico (UGG) (EPI PLAN). *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:736–744.

<sup>50</sup> Shui IM et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2012, 307:598–604.

<sup>51</sup> Loughlin J et al. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:292–296.

<sup>52</sup> See No 6, 2012, pp. 53–60.

<sup>53</sup> Grade table 7: Is it safe to administer the first dose of vaccine at different ages? Available from [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/rotavirus\\_grad\\_safe\\_first\\_dose\\_ages](http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_safe_first_dose_ages)

<sup>49</sup> Velázquez FR et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the monovalent human Rotavirus Vaccine in Mexico (UGG) (EPI PLAN). *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:736–744.

<sup>50</sup> Shui IM et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2012, 307:598–604.

<sup>51</sup> Loughlin J et al. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:292–296.

<sup>52</sup> Voir N° 6, 2012, pp. 53–60.

<sup>53</sup> Tableau 7 de cotation: L'administration de la première dose de vaccin à différents âges est-elle sûre? Disponible sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/rotavirus\\_grad\\_safe\\_first\\_dose\\_ages](http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_safe_first_dose_ages)

data are available on the possible risk of such events outside the recommended age window. There is limited information on the background rates of intussusception in settings of high mortality due to RVGE and no data on the risk of intussusception following rotavirus vaccination in such settings.

### Optimizing immunization schedules

Ideally, vaccination schedules should be designed to provide benefits to those at highest risk of severe disease and death. Based on pooled data from studies of 38 populations, at least 3 of which are from each WHO Region, 1%, 3%, 6%, 8%, 10%, 22% and 32% of all RVGE events had occurred by age 6, 9, 13, 15 and 17, 26 and 32 weeks, respectively, although with substantial heterogeneity between populations. Mortality was limited to RVGE events before 32 weeks of age.<sup>2</sup> Although in many parts of the world there are relatively few admissions for RVGE before the scheduled first dose of the rotavirus vaccine (at the age 6–12 weeks), RVGE in very young children is more common in low income settings. Children in the poorest, typically rural, households with the highest risk of mortality seem to have the earliest exposure to rotavirus and the lowest level of vaccine protection.<sup>2</sup>

To maximize its impact, the rotavirus vaccine has to be given before RVGE occurs and before a sizeable proportion of the target population acquires natural infection. The impact of rotavirus vaccination depends on effectiveness, timeliness and coverage. In developing countries where natural infection occurs early, completion of the immunization schedule early in infancy is desirable, though programmatically challenging.<sup>54</sup>

Previously, WHO recommended that rotavirus immunization be initiated by 15 weeks of age when background intussusception rates are reportedly low. However, this policy could exclude a substantial number of children from vaccination, especially in low income countries where delays in vaccination are common.

A model was used to predict the number of deaths prevented by rotavirus vaccination and the number of intussusception deaths caused by rotavirus vaccination when administered on the previously recommended, restricted schedule (initiate by 15 weeks and complete by 32 weeks) versus a schedule allowing vaccination up to 3 years of age. Countries were grouped by WHO child mortality strata and the inputs were stratum-specific estimates of rotavirus mortality, intussusception mortality, and predicted vaccination rates by week of age, and vaccine efficacy and vaccine-associated intussusception risk.<sup>23</sup>

The model estimated that a restricted schedule would prevent 155 800 rotavirus deaths (5th–95th centiles,

ne dispose pas de données sur le risque éventuel de ces manifestations en dehors de la tranche d'âge recommandée. Les informations sont limitées sur la fréquence spontanée de l'invagination intestinale dans les situations de forte mortalité par GERV et l'on n'a pas de donnée sur le risque de cette affection après la vaccination antirotavirus dans ces milieux.

### Optimisation des calendriers de vaccination

Dans l'idéal, les calendriers de vaccination doivent être conçus pour bénéficier à ceux qui sont le plus exposés au risque de maladie grave et de mort. Sur la base des données regroupées d'études dans 38 populations, dont au moins 3 dans chaque région de l'OMS, 1%, 3%, 6%, 8%, 10%, 22% et 32% de tous les cas de GERV avaient eu lieu aux âges de 6, 9, 13, 15 et 17, 26 et 32 semaines respectivement, malgré une hétérogénéité substantielle des populations. La mortalité s'est limitée aux cas de GERV avant l'âge de 32 semaines.<sup>2</sup> Bien que, dans de nombreuses régions du monde, il y ait relativement peu d'hospitalisations pour GERV avant la première dose de vaccin antirotavirus au calendrier (à l'âge de 6 à 12 semaines), cette maladie est plus commune chez les très jeunes enfants dans les milieux à faible revenu. Les enfants dans les ménages les plus pauvres, ruraux en général, avec le risque de mortalité le plus élevé, semblent avoir l'exposition la plus précoce au rotavirus et le plus faible niveau de protection vaccinale.<sup>2</sup>

Pour avoir le maximum d'effet, le vaccin antirotavirus doit être administré avant la survenue d'une gastroentérite à rotavirus et avant qu'une proportion assez grande de la population n'ait contracté l'infection naturelle. L'impact de la vaccination dépend de son efficacité, du respect du calendrier et de la couverture. Dans les pays en développement où l'infection naturelle survient à un âge précoce, il est souhaitable d'achever rapidement le calendrier de vaccination en bas âge, bien que cela puisse présenter des difficultés pour les programmes.<sup>54</sup>

Auparavant, l'OMS recommandait de commencer la vaccination antirotavirus avant l'âge de 15 semaines au plus tard, lorsque la fréquence spontanée des invaginations intestinales est faible, selon les informations disponibles. Cette politique pourrait cependant exclure un grand nombre d'enfants, notamment dans les pays à faible revenu où les retards de vaccination sont courants.

Un modèle a été utilisé pour prédire le nombre de décès évités par la vaccination antirotavirus et le nombre de décès par invagination intestinales dus à cette vaccination lorsqu'elle est administrée en suivant le calendrier restreint recommandé précédemment (début jusqu'à l'âge de 15 semaines et fin à 32 semaines) par rapport à un calendrier autorisant la vaccination jusqu'à l'âge de 3 ans. Les pays ont été regroupés selon les strates de mortalité de l'OMS pour les enfants et l'on a entré des estimations spécifiques des strates portant sur la mortalité due au rotavirus, la mortalité par invagination intestinale, les taux prévisibles de vaccination selon l'âge en semaines, l'efficacité du vaccin et le risque d'invagination intestinale associé à la vaccination.<sup>23</sup>

Selon les estimations du modèle, un calendrier restreint éviterait 155 800 décès dus au rotavirus (5<sup>e</sup>-95<sup>e</sup> centile, 83 300-217 700)

<sup>54</sup> Cherian T et al. Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions. *Vaccine*, 2012; 30 Suppl 1:A3–6.

<sup>54</sup> Cherian T et al. Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions. *Vaccine*, 2012; 30 Suppl 1:A3–6.

83 300–217 700) while causing 253 intussusception deaths (76–689). Vaccination without age restrictions would prevent 203 000 rotavirus deaths (102 000–281 500) while causing 547 intussusception deaths (237–1160). Thus, the model predicted that removing the age restrictions would avert an additional 47 200 rotavirus deaths (18 700–63 000) and cause an additional 294 (161–471) intussusception deaths for an incremental benefit-risk ratio of 154 deaths averted for every death caused by the vaccine. These additional deaths prevented under an unrestricted versus restricted schedule reflect additional 21%–28% children who would potentially be eligible for rotavirus vaccination. Thus, in low and middle income countries, the additional lives saved by removing age restrictions for rotavirus vaccination would by far outnumber the excess vaccine-associated intussusception deaths.<sup>22</sup>

### Cost effectiveness of vaccination against rotavirus infection

Estimates of the annual cost per disability-adjusted life year (DALY) averted and of the proportion (%) of rotavirus deaths averted through introduction of rotavirus vaccines vary between US\$ 8 and US\$ 87, and 32% and 44%, for Afghanistan and Bangladesh, respectively. For India, the country with the highest number of recorded deaths due to RVGE, the corresponding figures were US\$ 57 and 34%, whereas for the Democratic Republic of Congo, Ethiopia, and Nigeria these figures varied between US\$ 19–27 and 28–31%. The estimates are based on the expected introduction of rotavirus vaccination into the respective national immunization programmes within the next few years (2012–2018) and on forecasts of the vaccination coverage that can then be expected for a first dose administered before the age of 15 weeks and a second dose by age 32 weeks.

Recent cost-effectiveness modeling in Kenya predicted that cumulated over the first 5 years of life, the estimated prevented costs totaled US\$ 1 782 761 (direct and indirect costs) with an associated 48 585 DALYs saved. Irrespective of the vaccine used, vaccination against rotavirus disease was found to be cost effective.<sup>55</sup>

A generic approach to the development of cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programmes has been proposed.<sup>56</sup>

### WHO recommendations

Rotavirus vaccines should be included in all national immunization programmes and considered a priority, particularly in countries with high RVGE-associated fatality rates, such as in south and south-eastern Asia and sub-Saharan Africa.

The use of rotavirus vaccines should be part of a comprehensive strategy to control diarrhoeal diseases with

tout en causant 253 décès par invagination intestinale (76–689). La vaccination sans restriction d'âge permettrait d'éviter 203 000 décès dus au rotavirus (102 000–281 500) mais entraînerait 547 décès par invagination intestinale (237–1160). Le modèle prédit donc que la levée des restrictions d'âge permettrait d'éviter 47 200 décès supplémentaires dus au rotavirus (18 700–63 000) et provoquerait 294 décès supplémentaires par invagination intestinale (161–471) pour un ratio bénéfice-risque supplémentaire de 154 décès évité pour chaque mort due au vaccin. On retrouve dans ces décès supplémentaires évités avec un calendrier sans restriction par rapport à un calendrier restreint, les 21% à 28% d'enfants supplémentaires qui, potentiellement, rempliraient les conditions pour être vaccinés contre le rotavirus. Donc, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les vies supplémentaires sauvées en levant les restrictions d'âge pour la vaccination antirotavirus dépasseraient de loin l'excédent de mortalité par invagination intestinale due au vaccin.<sup>22</sup>

### Coût-efficacité de la vaccination contre les rotavirus

Les estimations du coût annuel par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée et de la proportion (%) de décès par rotavirus évité par l'introduction des vaccins antirotavirus varient entre US\$ 8 et US\$ 87, et entre 32% et 44%, pour l'Afghanistan et le Bangladesh respectivement. Pour l'Inde, le pays enregistrant le plus grand nombre de décès par gastroentérite à rotavirus, les chiffres correspondants étaient de US\$57 et 34%, alors qu'en Éthiopie, au Nigéria et en République démocratique du Congo, ils s'établissent dans des fourchettes de US\$19-27 et 28-31%. Les estimations se fondent sur l'introduction escomptée de la vaccination antirotavirus dans les programmes nationaux de vaccination concernés au cours des prochaines années (2012–2018) et sur les prévisions de la couverture vaccinale à laquelle on peut s'attendre pour une première dose administrée avant l'âge de 15 semaines et une seconde dose jusqu'à l'âge de 32 semaines.

Une modélisation récente du rapport coût-efficacité au Kenya a prédit en chiffres cumulés sur les 5 premières années de la vie des coûts évités d'un total de US\$ 1 782 761 (coûts directs et indirects) et 48 585 DALY associées. Quel que soit le vaccin utilisé, la vaccination antirotavirus s'est avérée d'un bon rapport coût-efficacité.<sup>55</sup>

Une approche générale pour l'élaboration de modèles de coût-efficacité pour les vaccins antirotavirus dans les programmes de vaccination a été proposée.<sup>56</sup>

### Recommandations de l'OMS

Les vaccins antirotavirus devraient être intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination et considérés comme prioritaires, en particulier dans les pays ayant des taux de mortalité par GERV élevés, comme en Asie du Sud et du Sud-Est, ainsi qu'en Afrique subsaharienne.

L'utilisation des vaccins antirotavirus devrait faire partie d'une stratégie globale de lutte contre les affections diarrhéiques, avec

<sup>55</sup> van Hoek AJ et al. (2012) A cost effectiveness and capacity analysis for the introduction of universal rotavirus vaccination in Kenya: Comparison between Rotarix and RotaTeq Vaccines. *PLoS ONE*, 2012, 7: e47511.

<sup>56</sup> Postma MJ et al. Comparative review of 3 cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Medicine*, 2011, 9:84.

<sup>55</sup> van Hoek AJ et al. (2012) A cost effectiveness and capacity analysis for the introduction of universal rotavirus vaccination in Kenya: Comparison between Rotarix and RotaTeq Vaccines. *PLoS ONE*, 2012, 7: e47511.

<sup>56</sup> Postma MJ et al. Comparative review of 3 cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Medicine*, 2011, 9:84.

the scaling up of both prevention (promotion of early and exclusive breastfeeding, handwashing, improved water supply and sanitation) and treatment packages. WHO/UNICEF recommend that all children receive solutions of low-osmolarity ORS to prevent and treat dehydration due to diarrhoea. Breast milk is also an excellent rehydration fluid and should be given to children still breastfeeding along with ORS. In addition to fluid replacement, children with diarrhoea should continue to be fed during the episode. Food intake supports fluid absorption from the gut into the bloodstream to prevent dehydration and helps maintain nutritional status and ability to fight infection. Children should also simultaneously receive zinc treatment which reduces the duration and severity of diarrhoea episodes, stool volume and the need for advanced medical care.<sup>57, 58</sup> Plans for introduction of rotavirus vaccines should consider the epidemiology of the disease by age, the coverage and actual age at vaccination and an evaluation of the estimated public health impact and potential risks. In addition, cost-effectiveness assessment, issues of affordability of the vaccine, financial and operational impact on the immunization delivery system, and careful examination of current immunization practices should be taken into account.

Introduction of rotavirus vaccine should be accompanied by measures to ensure high vaccination coverage and timely administration of each dose.

Following a review of new evidence on age-specific burden of rotavirus disease and deaths, timeliness of vaccination, and the safety and effectiveness of different immunization schedules, WHO continues to recommend that the first dose of rotavirus vaccine be administered as soon as possible after 6 weeks of age, along with diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination, to ensure induction of protection prior to natural rotavirus infection.

Although early immunization is still favoured, the manufacturers' conventional age restrictions on the first and last dose of rotavirus vaccines may have prevented vaccination of many vulnerable children in settings where the DTP doses are given late (i.e. after 15 weeks for DTP1 or after 32 weeks for DTP 2 or DTP3). By allowing infants to receive rotavirus vaccine together with DTP regardless of the time of vaccination, immunization programmes will be able to reach children who were previously excluded from the benefits of rotavirus vaccines. Because of the typical age distribution of RVGE, rotavirus vaccination of children >24 months of age is not recommended.

RV1 should be administered orally in a 2-dose schedule at the time of DPT1 and DPT2 with an interval of at

le renforcement des mesures de prévention (promotion de l'allaitement précoce et exclusif au sein, lavage des mains, amélioration de l'approvisionnement en eau et de l'assainissement) et de traitement. L'OMS et l'UNICEF recommandent d'administrer à tous les enfants des solutions de SRO à osmolarité réduite pour prévenir et traiter la déshydratation due à la diarrhée. Le lait maternel est aussi un excellent liquide de réhydratation et doit être donné avec les SRO aux enfants qui sont encore allaités. Outre le remplacement des liquides, les enfants doivent continuer à s'alimenter pendant l'épisode diarrhéique. L'ingestion d'aliments contribue à l'absorption des liquides dans l'intestin et à leur passage dans la circulation sanguine pour éviter la déshydratation; elle aide au maintien de l'état nutritionnel et à la capacité de combattre les infections. Il faut également donner en même temps à ces enfants un traitement de zinc qui réduit la durée et la gravité des épisodes diarrhéiques, le volume des selles et le besoin de recourir à des soins médicaux de pointe.<sup>57, 58</sup> Les plans pour l'introduction des vaccins antirotavirus doivent envisager l'épidémiologie de la maladie en fonction de l'âge, la couverture et l'âge véritable de la vaccination et évaluer les estimations de l'impact et des risques potentiels pour la santé publique. De plus, il faudrait aussi prendre en compte une évaluation du rapport coût-efficacité, les questions d'accessibilité économique du vaccin, les répercussions financières et opérationnelles sur le système d'administration de la vaccination et un examen soigneux des pratiques en usage.

L'introduction des vaccins antirotavirus devrait s'accompagner de mesures garantissant une forte couverture de la vaccination et l'administration de chaque dose en temps voulu.

Après un examen des nouvelles données factuelles sur la charge des rotaviroses et la mortalité selon l'âge, la ponctualité de la vaccination, ainsi que l'innocuité et l'efficacité des différents calendriers de vaccination, l'OMS continue de recommander l'administration de la première dose du vaccin antirotavirus dès que possible après l'âge de 6 semaines, en même temps que la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), pour induire la protection avant la survenue d'une rotavirus naturelle.

Bien que la vaccination précoce reste préférée, les limites indiquées typiquement par les fabricants pour l'âge à l'administration de la première et de la dernière dose des vaccins antirotavirus pourraient avoir empêché la vaccination de nombreux enfants vulnérables dans les milieux où les doses de DTC sont administrées tardivement (c'est-à-dire après 15 semaines pour le DTC1 ou après 32 semaines pour le DTC2 ou le DTC3). En permettant une administration concomitante avec le DTC quel que soit l'âge, les programmes de vaccination pourront couvrir des enfants auparavant privés des bénéfices apportés par les vaccins antirotavirus. Compte tenu de la répartition typique de la GERV selon l'âge, la vaccination antirotavirus des enfants âgés de >24 mois n'est pas recommandée.

Le RV1 doit être administré par voie orale en 2 doses au même moment que le DTC1 et le DTC2, avec un intervalle d'au moins

<sup>57</sup> *Diarrhoea: why children are still dying and what can be done*. Geneva, WHO/UNICEF, 2009. Available from [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241598415/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241598415/en/index.html), accessed January 2013.

<sup>58</sup> *Pneumonia and diarrhoea: tackling the deadliest diseases for the world's poorest children*. New York, UNICEF, 2012. Available from [http://www.unicef.org/media/files/UNICEF\\_P\\_D\\_complete\\_0604.pdf](http://www.unicef.org/media/files/UNICEF_P_D_complete_0604.pdf), accessed January 2013.

<sup>57</sup> *Diarrhoea: why children are still dying and what can be done*. Genève, OMS/UNICEF, 2009. Disponible sur [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241598415/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241598415/en/index.html), consulté en janvier 2013. [Document disponible en anglais uniquement.]

<sup>58</sup> *Pneumonia and diarrhoea: tackling the deadliest diseases for the world's poorest children*. New York, UNICEF, 2012. Disponible sur [http://www.unicef.org/media/files/UNICEF\\_P\\_D\\_complete\\_0604.pdf](http://www.unicef.org/media/files/UNICEF_P_D_complete_0604.pdf), consulté en janvier 2013. [Document disponible en anglais uniquement.]

least 4 weeks between doses. RV5 should be administered orally in a 3-dose schedule at the time of the DTP1, DTP2, and DTP3 contacts, with an interval of at least 4 weeks between doses. With both vaccines, prematurely born infants should follow the vaccination schedules recommended for their chronological age.

Rotavirus vaccinations can be administered simultaneously with other vaccines in the infant immunization programme.

Apart from a low risk of intussusception (about 1–2 per 100 000 infants vaccinated) the current rotavirus vaccines are considered safe and well tolerated.

Proper planning and training of staff to conduct pharmacovigilance should take place before the vaccine is introduced. Countries should develop a strategy to inform relevant health staff that although the benefits outweigh the risks, a small potential risk of intussusception after rotavirus vaccination remains. Countries should also ensure that caregivers are adequately counseled to recognize danger signs of dehydration or intussusception that should prompt immediate medical consultation.

Given the background rate of natural intussusception and the large number of children included in national immunization programmes, intussusception cases are expected to occur by chance alone following rotavirus vaccination. It is important to establish the baseline incidence of intussusception at sentinel sites and to use epidemiological studies, such as the self-controlled case series method, to assess the safety of rotavirus vaccines.<sup>59</sup>

Severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) after a previous dose, and severe immunodeficiency including severe combined immunodeficiency, are contraindications for rotavirus vaccination. Precautions are necessary if there is a history of intussusception or intestinal malformations, chronic gastrointestinal disease, and severe acute illness. Vaccination should be postponed in case of ongoing acute gastroenteritis or fever with moderate to severe illness.

The epidemiological impact of rotavirus vaccination should be monitored. High-quality surveillance should be conducted in selected countries and defined populations, including high child mortality settings. However, lack of population-based surveillance should not be an impediment to the introduction of rotavirus vaccine. ■

<sup>59</sup> See No 8, 2011, pp. 61–72.

4 semaines entre les doses. Pour le RV5, le calendrier prévoit 3 doses administrées au même moment que le DTC1, le DTC2 et le DTC3, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. Pour les 2 vaccins, les calendriers de vaccination applicables aux enfants prématurés sont ceux recommandés en fonction de leur âge chronologique.

Les vaccins antirotavirus peuvent être administrés en même temps que les autres vaccins du programme de vaccination infantile.

Mis à part le faible risque d'invagination intestinale (environ 1-2 pour 100 000 nourrissons vaccinés), on considère que les vaccins antirotavirus sont sûrs et bien tolérés.

Avant d'introduire le vaccin, il convient de mettre en place une planification et une formation suffisantes du personnel pour assurer la pharmacovigilance. Les pays devraient élaborer une stratégie pour informer les personnels de santé concernés qu'il subsiste un faible risque d'invagination intestinale après la vaccination antirotavirus, bien que les avantages dépassent ce risque. Ils devraient aussi s'assurer que les personnes s'occupant des enfants reçoivent les conseils nécessaires pour reconnaître les signes de danger de déshydratation ou d'invagination intestinale nécessitant de consulter immédiatement un médecin.

Compte tenu de la fréquence naturelle spontanée des invaginations intestinales et du grand nombre d'enfants couverts par les programmes de vaccination nationaux, il faut s'attendre à ce que des cas d'invagination surviennent fortuitement après la vaccination antirotavirus. Il est important d'établir l'incidence de départ de cette affection dans des sites sentinelles et d'utiliser des études épidémiologiques, comme les séries de cas auto-contrôlées, pour évaluer l'innocuité des vaccins antirotavirus.<sup>59</sup>

Des réactions allergiques sévères (anaphylaxie par exemple) après une dose administrée précédemment et l'immunodéficience sévère, y compris le déficit immunitaire combiné sévère, sont des contre-indications aux vaccins antirotavirus, tandis que les précautions d'emploi comportent les antécédents d'invagination ou de malformations intestinales, une affection gastro-intestinale chronique et une maladie aiguë sévère. La vaccination doit être différée en cas de gastroentérite aiguë en cours ou de fièvre accompagnant une affection modérée à grave.

Il faut surveiller l'impact épidémiologique de la vaccination antirotavirus. Une surveillance de grande qualité sera menée dans certains pays et populations, y compris dans des situations de forte mortalité infantile. Toutefois, l'absence de surveillance basée dans la population ne devrait pas être considérée comme un obstacle à l'introduction de cette vaccination. ■

<sup>59</sup> Voir N° 8, 2011, pp. 61-72.