

■ Un germe et sa prévention

La recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus



A. MARTINOT

Urgences pédiatriques et Pôle Enfant, CHU et Université de LILLE.

La Haute Autorité de santé (HAS) recommande la vaccination contre les rotavirus (RV) de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois (publication sur le site de la HAS le 23 juin 2022) [1]. Plus précisément, Il s'agit d'une levée de la suspension (émise en 2015) de la précédente recommandation de 2013. Cet article rappelle les caractéristiques des RV, de leur transmission, de leur pathogénicité, le fardeau et l'épidémiologie de ces infections, la nature des deux vaccins, leur efficacité en vie réelle et leur balance bénéfice/risque favorable, et enfin détaille les recommandations de la HAS.

■ Caractéristiques des rotavirus

Ces virus ubiquitaires, très répandus chez de nombreux mammifères et certains oiseaux, n'ont été identifiés qu'en 1973 chez des enfants atteints de gastro-entérite aiguë (GEA) [2]. Les RV sont des virus non enveloppés à ARN double brin segmenté. Le génome est constitué de

11 segments d'ARN codant pour 6 protéines structurales (VP1 à VP4, VP6, VP7) et 6 protéines non structurales (NSP1 à NSP6) très impliquées dans la virulence et la pathogénicité [3]. Les protéines VP6 forment la couche intermédiaire de la capsid et portent les antigènes déterminant sept groupes distincts de A à G. Seuls les groupes A, très majoritaire, B et C sont présents chez l'homme.

Les protéines VP4 (spicules) et la glycoprotéine VP7 forment la couche externe et constituent les antigènes de capsid respectivement de type P et G qui induisent la production d'anticorps neutralisants. Cinq types G (G1 à G4 et G9) et 3 types P (P[4], P[6], P[8]), avec des combinaisons G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8], sont responsables de plus de 90 % des GEA à RV chez l'homme, avec des disparités selon les régions et les années en France.

■ Transmission et pathogénicité des infections à rotavirus

La transmission des RV se fait avant tout par voie féco-orale interhumaine, directe par les mains ou indirecte par les contacts avec des surfaces souillées, notamment à l'hôpital [4]. Les RV sont très résistants et peuvent survivre longtemps sur toutes sortes de surfaces. Ils sont très contagieux du fait de leur excrétion importante dans les selles, alors même qu'un faible inoculum suffit à déclencher l'infection, et de leur présence dans les selles dès la période pré-diarrhéique qui renforce la difficulté de prévenir leur transmission. Cette prévention repose sur l'hygiène des mains (lavage avant et après chaque soin, si possible avec une solution hydro-

alcoolique), des sanitaires et de toutes les surfaces, et sur des mesures d'isolement en milieu hospitalier.

Les RV ont un tropisme pour les entérocytes des villosités de l'intestin grêle, dont ils provoquent la lyse, créant une malabsorption [5]. La gravité tient aux conséquences d'une diarrhée profuse, de nature osmotique et sécrétoire, souvent associée à des vomissements itératifs, pouvant aboutir à une déshydratation et dans les cas les plus graves à un état de choc hypovolémique, voire au décès. Un risque accru de déshydratation ou de décompensation d'une maladie chronique est observé sur des terrains à risque : âge < 6 mois, dénutrition, prématurité ou retard de croissance intra-utérin, iléostomie, maladie de Hirschsprung, déficit immunitaire, mucoviscidose, drépanocytose, maladie métabolique, diabète, insuffisance surrénale, insuffisance rénale chronique [6].

Épidémiologie et fardeau des infections à rotavirus (en l'absence de vaccination des nourrissons)

Les RV constituent dans les pays ne recommandant pas une vaccination de routine la principale cause des GEA du jeune enfant (moins de 5 ans), tant par leur fréquence que par leur gravité, particulièrement lors du premier épisode d'infection chez de jeunes nourrissons. Les infections à RV ont, dans les pays tempérés comme la France, un caractère saisonnier, épidémique en hiver.

Elles sont pratiquement inévitables et touchent avec prédilection les nourrissons de 6 mois à 2 ans. La quasi-totalité

■ Un germe et sa prévention

des enfants a été contaminée au moins une fois à l'âge de 5 ans. Plus de 90 % des enfants ont des Ac anti-RV, partout dans le monde. Ce qui n'empêche pas les infections à RV d'être récidivantes, le plus souvent par différents sérotypes. À l'âge de 2 ans, près d'un enfant sur 10 a été infecté jusqu'à 5 fois. Avant l'âge de 3 mois, les infections sont souvent asymptomatiques.

En France métropolitaine, on évaluait le fardeau des GEA-RV chez les moins de 3 ans à 57 000 consultations en médecine générale (données du réseau Sentinelles), 28 000 passages aux urgences (réseau OSCOUR) et plus de 20 000 hospitalisations (données du PMSI) [1]. La mortalité est très faible mais mal évaluée : 3 à 15 décès par an en France [1, 7, 8], 200 à 250 décès en Europe [9]. Dans le monde, il était estimé dans la période 2000-2003 que la mortalité par diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans était plus importante que celle causée par sida, paludisme et rougeole réunis. Les GEA-RV tuaient environ 600 000 enfants par an et étaient responsables de 2,3 millions d'hospitalisations (40 % des hospitalisations pour GEA chez les moins de 5 ans) et 23 millions de consultations dans le monde avant la vaccination [9, 10].

Ces infections à RV participent, pour une grande part, à la saturation hivernale des capacités d'accueil des services d'urgences et de pédiatrie des hôpitaux et à la désorganisation du système de Santé, notamment en France où il existe fréquemment un chevauchement avec les épidémies de grippe ou de VRS. L'impact est aussi économique, avec des coûts directs (consultations, traitements, hospitalisations, transports) estimés à 28 millions d'euros annuels en France [7]. Mais les coûts les plus importants pour la société sont les coûts indirects, surtout en raison des arrêts de travail : en Europe, les parents prenaient en moyenne 3 à 7 jours d'arrêt de travail selon les pays quand leur enfant était pris en charge en soins primaires [11].

Le montant était estimé en France à 279 000 journées/an qui représentaient un coût total supérieur à 100 millions d'euros. Enfin, l'impact sur la vie familiale est notable : les parents rapportent une grande anxiété au cours des GEA, jugent la maladie grave, et décrivent pertes de sommeil et retentissement important sur la vie familiale [12].

Les RV sont une cause majeure de diarrhées nosocomiales (31 à 87 % des causes de diarrhées nosocomiales), avec une prévalence estimée à 3,6 % des hospitalisations du jeune enfant, du fait de leur grande contagiosité, de leur transmission féco-orale, de leur présence dans les selles en période présymptomatique et de la fréquence des formes asymptomatiques chez de très jeunes nourrissons [13]. La cause première d'hospitalisation de ces GEA nosocomiales est une bronchiolite chez des nourrissons plus jeunes et avec une durée d'hospitalisation prolongée.

■ La vaccination contre les infections à RV

La recherche de vaccins contre les RV administrés par voie orale était fondée sur l'hypothèse qu'un vaccin vivant atténué pourrait générer une réponse immunologique similaire à l'infection naturelle sans provoquer de symptômes et fournir ainsi une protection contre la maladie. L'objectif de la vaccination est avant tout de prévenir les formes graves de GEA du nourrisson, survenant le plus souvent à l'occasion du premier épisode d'infection à RV.

La première génération de vaccins au début des années 1980 contenait des souches animales atténuées dont l'efficacité était le plus souvent insuffisante [10]. Les vaccins de seconde génération sont produits à partir de souches recombinées humain-animal atténuées ou d'une souche humaine atténuée. Deux vaccins vivants atténués administrés par voie orale ont obtenu une AMM

européenne pour l'immunisation active des nourrissons à partir de 6 semaines et ont été commercialisés en France dès 2006 : un vaccin monovalent (génotype G1P[8] d'origine humaine) administré en deux doses [14] et un vaccin pentavalent réassortant humain (génotypes G1, G2, G3, G4 et P[8]) – bovin (souche WC3) administré en trois doses [15]. La première dose pour les deux vaccins peut être administrée dès l'âge de 6 semaines et l'intervalle entre les doses doit être d'au moins 4 semaines. Les prises doivent être terminées au plus tard à l'âge de 24 semaines pour le vaccin monovalent, à 32 semaines pour le vaccin pentavalent.

Ces deux vaccins ont fait d'emblée l'objet d'essais pivots sur de très importantes populations (plus de 60 000 nourrissons) [14,15]. Pour les deux, une efficacité vaccinale constamment supérieure à 85 % a été montrée contre les formes graves de GEA à RV et les hospitalisations dans les pays riches, que ce soit en Europe, aux États-Unis, en Amérique latine et en Asie [10, 14-16]. Cette efficacité était moindre dans les pays pauvres d'Afrique ou d'Asie, autour de 60 %, mais avec un gain de mortalité et de morbidité supérieur du fait d'une incidence plus élevée de formes sévères [10]. Ces résultats ont amené l'OMS à recommander en 2009 l'établissement de programmes de vaccination dans tous les pays [10].

En France, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), dans un premier avis en 2006, "*tout en prenant acte que le vaccin a démontré une bonne efficacité à titre individuel constate au regard de l'épidémiologie que le mode de prise en charge des diarrhées aiguës doit encore être amélioré [...] recommande dans un premier temps de différer la recommandation de la vaccination RV systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois ; dans un second temps de réévaluer cet avis après deux ans...*". Dès 2007, les sociétés savantes européennes et françaises prenaient position en faveur de cette vacci-

nation et de nombreux pays la mettaient en place (États-Unis, Autriche, Belgique, Finlande, pays d'Amérique latine). En 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) réévaluait la situation mais ne se prononçait pas en faveur d'une recommandation, en soulignant trois éléments :

- la présence de circovirus porcin (dont il sera par la suite démontré qu'il n'est pas pathogène pour l'homme);
- un signal faible d'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans les 7 jours suivant la première dose de vaccin;
- et l'absence attendue d'effet sur la mortalité des nourrissons compte tenu du faible nombre de décès en France [8].

Les données d'efficacité et de sécurité (notamment l'absence d'augmentation des IIA aux États-Unis dans les 3 ans suivant le démarrage de la vaccination de routine) s'accumulant, le HCSP émettait en novembre 2013 une recommandation de vaccination de routine des jeunes nourrissons. Mais cette vaccination n'eut pas le temps d'être inscrite au calendrier vaccinal français, l'admission au remboursement des vaccins et la fixation de leur prix n'étant pas encore déterminées. En avril 2015, la notification d'effets indésirables graves après la vaccination de nourrissons contre les infections à rotavirus avait conduit le HCSP à suspendre la recommandation généralisée de cette vaccination des nourrissons, en raison *“de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'IIA (décès, résections) probablement liée à une prise en charge tardive et ne pouvant exclure que de telles situations se reproduisent”*.

Épidémiologie des infections à rotavirus dans les pays vaccinant en routine les nourrissons

Vingt-huit pays européens, 127 pays dans le monde selon l'OMS, recommandent déjà la vaccination en routine

des nourrissons, avec pour certains plus de 10 ans de recul (Canada et États-Unis) [1]. Des taux de couverture vaccinale élevés compris entre 85 et 96 % y ont été rapidement obtenus [17, 18]. Cette expérience internationale a permis de confirmer “en vie réelle” les données suivantes.

1. Une très bonne efficacité vaccinale avec un impact important

L'efficacité s'est confirmée, que ce soit dans la prévention des infections prises en charge en ambulatoire, mais surtout des formes graves nécessitant une hospitalisation et/ou un passage aux urgences, des infections nosocomiales et, dans les pays en voie de développement, de la mortalité. Une méta-analyse des études en vie réelle dans les pays à faible mortalité montrait une efficacité similaire des deux vaccins sur les GEA-RV des enfants de moins de 5 ans quel que soit leur niveau de sévérité [19]. Avec une couverture vaccinale supérieure à 80 %, il existait une **réduction importante des hospitalisations** liées aux GEA-RV de 65 à 84 % chez les enfants éligibles mais aussi un décalage dans le temps du pic d'incidence qui, très diminué, est aussi retardé et ne se superpose plus en Europe au pic de VRS et/ou de grippe [17, 20].

L'impact favorable de la vaccination sur des indicateurs de qualité des soins a été démontré dans les hôpitaux belges en lien avec une moindre suroccupation des structures hospitalières [21]. Les nourrissons atteints sont plus âgés d'environ 2 mois. On observe dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée une **protection indirecte dans les populations non vaccinées** (enfants trop jeunes ou trop âgés) avec une réduction du nombre de GEA variant de 17 à 76 % selon les études et les niveaux de couverture vaccinale [22], ainsi qu'une **diminution des GEA nosocomiales** évaluée à 76 % aux États-Unis et en Australie, témoignant d'une protection de groupe [22, 23]. Le taux de couverture

vaccinale constitue un élément déterminant de l'efficacité sur le terrain de ces vaccins et notamment de cette protection de groupe qui apparaît pour des taux supérieurs à 65 % [17].

L'efficacité ne décroît pas, au moins durant la deuxième année de vie. Une réduction d'autres manifestations des infections à RV, notamment neurologiques avec la description de rares cas de méningo-encéphalites ou une fréquence accrue de convulsions, pourrait être également observée [10]. Une réduction d'environ 20 % de l'incidence des convulsions dans l'année suivant la vaccination a été observée notamment aux États-Unis [24]. mais n'a pas été confirmée dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou l'Espagne.

En Afrique et en Asie, malgré des taux d'efficacité vaccinale inférieurs, entre 50 et 80 % selon les pays, l'impact en termes de mortalité et de morbidité est majeur, ces pays totalisant plus de 85 % de la mortalité par diarrhée aiguë. La diffusion de ces vaccins y est rendue plus difficile par la nécessité de préserver la chaîne du froid au cours du transport, par la fenêtre vaccinale relativement étroite et par son coût, mais l'organisation internationale GAVI, l'Alliance du vaccin, y a financé le développement de cette vaccination [10].

2. Aucun nouveau signal de sécurité, le surrisque d'invagination intestinale aiguë dans les 7 jours suivant la vaccination ne dépassant pas 6 cas additionnels/100 000 enfants alors que l'incidence basale est estimée entre 25 et 101/100 000.

Le risque de survenue, très rare, d'IIA, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination, notamment après la première dose, apparaît dans les études observationnelles [25, 26] alors que la méta-analyse d'essais contrôlés randomisés menée en 2021 ne permettait pas de mettre en évidence de surrisque d'IIA après vaccination [19]. Ainsi,

■ Un germe et sa prévention

dans la méta-analyse de Koch *et al.* [26], le risque additionnel d'IIA après la première dose était estimé à 1,7 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés lorsque l'âge préconisé de vaccination était respecté (deux doses de vaccin, espacées de 4 semaines, entre l'âge de 6 et 24 semaines) et de 5,6 pour 100 000 vaccinés si la vaccination était réalisée au-delà de l'âge de 3 mois.

L'OMS a néanmoins conclu que les bénéfices de la vaccination étaient largement supérieurs au faible risque d'IIA. Il était estimé par exemple au Mexique que la vaccination prévenait 33 décès et 280 hospitalisations liés aux GEA-RV pour chaque décès ou hospitalisation par IIA liée au vaccin. De plus, ce surrisque d'IIA semble plus que compensé par une réduction globale de l'incidence des IIA dans les pays vaccinant. Ainsi une étude récente montrait une réduction de 28 % des IIA durant la première année de vie en Allemagne 5 ans après le début de la vaccination de masse avec un taux de couverture vaccinale de 80 % [20]. Cela pourrait s'expliquer par le rôle des infections à RV eux-mêmes dans la survenue de cas d'IIA.

3. Une balance bénéfice/risque favorable de ces vaccins

La revue de la littérature des modélisations quantitatives de l'impact attendu de la vaccination contre les rotavirus sur les hospitalisations dans différents pays à hauts revenus ont montré des résultats très en faveur de la vaccination contre le RV [1].

4. Un programme de vaccination coût-efficace

Ce constat est validé dans les pays à revenu élevé, que l'analyse soit menée du point de vue de la santé ou du point de vue collectif, et bien que la protection indirecte et l'impact sur les infections nosocomiales ne soient pas toujours pris en compte dans les évaluations médico-économiques [1].

■ Les recommandations de la HAS [1]

La HAS recommande la vaccination contre les rotavirus de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 ou 8 mois (en fonction du vaccin) et selon un schéma vaccinal à deux doses (à 2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent et à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent. Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d'assurer la complétude du schéma vaccinal avant l'âge limite décrit plus haut [1].

Cette recommandation a pris en considération l'épidémiologie et le fardeau important de la maladie sur le système de santé, l'expérience internationale de cette vaccination et les recommandations à l'étranger, les données d'efficacité en vie réelle et d'impact sur le système de soins, les données rassurantes de pharmacovigilance sur les IIA ainsi que l'avis très favorable des pédiatres.

La HAS recommande que l'information sur le risque d'IIA soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants à vacciner et que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (prescripteurs, fournisseurs et administrateurs). Les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sages-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) doivent être sensibilisés à la survenue de ces symptômes d'IIA dans cette tranche d'âge, tout particulièrement dans les 7 jours après la première dose.

Ces vaccins, administrés par voie orale, peuvent être co-administrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson. Il est recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin. Il est rappelé que ces vaccins vivants doivent être administrés avec précaution (mesures d'hygiène après chaque change) chez les enfants en contact étroit avec des personnes

atteintes d'affections malignes ou sous traitement immunosuppresseur.

Enfin, la HAS préconise un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant la notification des IIA et la poursuite de surveillance des souches.

La publication du *Journal Officiel* pour annoncer le remboursement des vaccins devrait suivre très prochainement.

■ Conclusion

Cette recommandation de la HAS permet d'espérer un taux de couverture vaccinale important des nourrissons qui permettrait tant le bénéfice individuel des nourrissons que les effets favorables pour le système de santé. Mais l'obtention de ce taux de couverture vaccinale nécessite des efforts importants d'information pour obtenir l'adhésion des différents acteurs de santé, avec des actions spécifiques auprès notamment des médecins généralistes, ainsi que l'adhésion des parents, en raison de réticences exprimées pour un vaccin contre une affection considérée comme banale ou de la crainte d'un nombre de vaccinations jugé important à cet âge.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS Recommandations vaccinales contre les infections à rotavirus. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins Rotarix et RotaTeq. https://has-sante.fr/jcms/p_3321070/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-rotavirus-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-de-determination-de-la-place-des-vaccins-rotarix-et-rotateq
2. BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*, 1974;1:149-151.
3. ESTES MK, COHEN J. Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev*, 1989;53:410-449.
4. ANSARI SA, SATTAR SA, SPRINGTHORPE VS *et al.* Rotavirus survival on human hands

- and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*, 1988;26:1513-1518.
5. LUNDGREN O, SVENSSON L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect*, 2001;3:1145-1156.
 6. GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D *et al*. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
 7. MELLIEZ H, BOELLE PY, BARON S *et al*. Morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *Med Mal Infect*, 2005;35:492-499.
 8. Haut Comité de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 28 mai 2010. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151>
 9. PARASHAR UD, BURTON A, LANATA C *et al*. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*, 2009;200:S9-15.
 10. YEN C, TATE JE, PATEL MM *et al*. Rotavirus vaccines Update on global impact and future priorities. *Hum Vaccines*, 2011;7:1282-1290.
 11. GIAQUINTO C, VAN DAMME P, HUET F *et al*. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis*, 2007;195:S36-44.
 12. MAST TC, DEMURO-MERCON C, KELLY CM *et al*. The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr*, 2009;9:11.
 13. GLEIZES O, DESSELBERGER U, TATOCHENKO V *et al*. Nosocomial Rotavirus infection in european countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis*, 2006;25:S12-S21.
 14. RUIZ-PALACIOS GM, PÉREZ-SCHAEI I, VELÁZQUEZ FR *et al*. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, 2006;354:11-22.
 15. VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P *et al*. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006;354:23-33.
 16. VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA R *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;370:1757-1763.
 17. BURNETT E, JONESTELLER C, TATE J *et al*. Global impact of Rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*, 2017;215:1666-1672.
 18. POELAERT D, PEREIRA P, GARDNER R *et al*. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*, 2018;36:2243-2253.
 19. BERGMAN H, HENSCHKE N, HUNGERFORD D *et al*. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. The Cochrane database of systematic reviews 2021;11:CD008521. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008521.pub6>
 20. MARQUIS A, KOCH J. Impact of Routine Rotavirus Vaccination in Germany: Evaluation Five Years After Its Introduction. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e109-16.
 21. STANDAERT B, ALWAN A, STRENS D *et al*. Improvement in hospital Quality of Care (QoC) after the introduction of rotavirus vaccination: An evaluation study in Belgium. *Hum Vaccines Immunother*, 2015;11:2266-2273.
 22. PRELOG M, GORTH P, ZWAZL I *et al*. Universal Mass Vaccination Against Rotavirus: Indirect Effects on Rotavirus Infections in Neonates and Unvaccinated Young Infants Not Eligible for Vaccination. *J Infect Dis*, 2016;214:546-555.
 23. ZLAMY M, KOFLER S, ORTH D *et al*. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*, 2013;13:112.
 24. PAYNE DC, BAGGS J, ZERR DM *et al*. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*, 2014;58:173-177.
 25. GLASS RI, PARASHAR UD. Rotavirus vaccines - Balancing intussusception risks and health benefits. *New Engl J Med*, 2014;370:568-570
 26. KOCH J, HARDER T, VON KRIES R *et al*. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. *Deutsches Arzteblatt international* 2017;114:255-62. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0255>

L'auteur a déclaré des liens d'intérêt avec MSD, GSK vaccins et Pfizer, en tant que consultant, intervenant ou auditeur invité.