

UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMOEUR

Année : 2024

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Revue systématique de la littérature sur les freins à la vaccination
contre les rotavirus de février 2006 à juin 2024**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2024 à 14 heures 30
Au Pôle Formation
Par Victoire MACALOU

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Olivier ROBINEAU

Assesseurs :
Madame le Docteur Justine LEGRAND

Directeur de Thèse :
Madame le Professeur Anita TILLY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Serment d'Hippocrate :

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes consœurs, mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes, mes consœurs et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
RÉSUMÉ	15
INTRODUCTION	17
1) Rotavirus	17
a) Définition, sources, transmission	17
b) Maladie : incubation, symptômes, complication	17
c) Épidémiologie	18
d) Traitement et prévention	19
2) Vaccins contre les rotavirus	19
a) Généralités	19
b) Composition	20
c) Schéma vaccinal	20
d) Contre-indications et effets indésirables	20
3) Pourquoi cette étude ?	21
4) Objectif de l'étude	21
MATERIELS ET METHODES	23
1) Méthode de la revue systématique	24
a) Sources	24
b) Critères d'éligibilité	24
c) Stratégie de recherche	26
d) Sélection des études	26
e) Extraction des données	27
f) Evaluation du risque de biais	28
g) Synthèse des données	29
2) Méthode de la réactualisation du site VaccinClic	29
a) Le site web	29
b) Les synthèses narratives	30
c) Création et alimentation de la section Rotavirus et COVID-19	31
d) Création de la rubrique invagination intestinale	32
e) Actualisation des freins à la vaccination contre la COVID-19	33
RÉSULTATS	34
1) Résultats de la revue de la littérature	34
a) Sélection des revues	34
b) Caractéristiques et résultats des revues incluses	35
c) Qualité méthodologique des revues incluses	35

2) Mise à jour du site VaccinClic	36
a) Création d'une section Rotavirus	36
b) Création d'une section Invagination intestinale	40
DISCUSSION	42
1) Notre collaboration	42
2) Discussion sur la revue de la littérature	42
a) Synthèse des résultats principaux	42
b) Frein “Efficacité vaccinale de Rotarix” “Efficacité vaccinale de Rotadeq”	42
c) Frein “Invagination intestinale”	43
d) Forces et limites	44
3) Mise à jour du site VaccinClic	45
a) Création de nouvelles sections	45
b) Etude d'acceptabilité des fiches-patients accès sur le site VaccinClic	45
4) Perspectives	46
a) Actualisation des données	46
b) Diffusion du site VaccinClic	46
5) Conflits d'intérêt	47
6) Financement	47
CONCLUSION	48
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
ANNEXES	52
Annexe 1 : Équations de recherche	52
Annexe 2 : Tableau de triangulation (exemples)	61
Annexe 3 : Échelle AMSTAR 2	63
Annexe 4 : Liste des revues incluses	63
Annexe 5 : Diagrammes de flux	65
Annexe 6 : Échelles PRISMA 2020 des différentes revues	70
Annexe 7 : Synthèses narratives « Efficacité vaccinale »	78
Annexe 8 : Synthèses narratives « Invagination Intestinale »	80

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA : Alexandre André
- CG : Caroline Galtier
- CM : Corentin Merle
- CMS : Content Management System
- COVID : CoronaVirusDisease
- FB : Fleur Bertrand
- HAS : Haute Autorité de Santé
- JD : Jeanne Delage
- JL : Joséphine Laurier
- JLe : Justine Legrand
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PB : Pauline Baldysiak
- SRO : Soluté de réhydratation
- VM : Victoire Macalou

RÉSUMÉ

Introduction :

En 2019, le site Vaccinclic a été créé afin de répondre aux freins à la vaccination des patients. Des nouvelles recommandations notamment la vaccination contre les rotavirus ont été publiées. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse.

Matériel et méthode :

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant les bases de données Medline (moteur de recherche Pubmed) et Cochrane library. A partir d'équations de recherche, les revues ont été incluses selon différents critères. Une synthèse narrative a été écrite pour chaque étude sélectionnée.

Résultats :

Au total, 8 revues systématiques et 2 revues narratives soit 10 revues ont été incluses.

L'ensemble des synthèses ont été introduites dans le site VaccinClic afin de le réactualiser.

Conclusion :

Devant l'ampleur de la désinformation, les patients sont de plus en plus hésitants. Le site VaccinClic est une aide pour les professionnels de santé afin de transmettre les explications avec des arguments prouvés scientifiquement.

INTRODUCTION

1) Rotavirus

a) Définition, sources, transmission

Les rotavirus appartiennent à la famille Reoviridae. Ils sont classés en 7 groupes distincts notés de A à G basés sur leurs propriétés antigéniques. Seuls les rotavirus des groupes A, B et C sont présents chez l'homme. Les rotavirus du groupe A, sont de loin les plus fréquents, en pathologie humaine. (1)

L'Homme est le principal réservoir des rotavirus humains. Néanmoins, des cas d'infection par des rotavirus du groupe A chez les animaux ont été observés.

Le virus est présent au niveau mondial mais avec une évolution par épidémies hivernales dans les pays tempérés notamment en France, et tout au long de l'année dans les pays tropicaux. (2)

La transmission des rotavirus est avant tout féco-orale, interhumaine, véhiculée par les mains ou indirectement par les surfaces et objets contaminés. Grâce à leur constitution (présence d'une triple couche protéique protectrice) les rotavirus persistent plusieurs semaines dans le milieu extérieur. Les rotavirus survivent plusieurs heures sur les mains, 9 jours en aérosol (lors des vomissements) et plus de 64 jours à 20° dans l'eau du robinet.

La contamination par les animaux présentant des diarrhées à rotavirus reste rare. (2)

b) Maladie : incubation, symptômes, complication

Les rotavirus du groupe A ont un pouvoir pathogène entérique très important. Cependant les manifestations cliniques varient d'un individu à l'autre : de l'asymptomatique à des manifestations sévères.

La période d'incubation est courte : de 24 heures à 72 heures. Les premiers symptômes apparaissent en général entre 1 à 4 jours après la contamination.

L'excrétion du virus dans les selles peut précéder de quelques jours l'apparition des signes cliniques et persister encore 8 à 10 jours après la disparition des symptômes.

(1)

Les rotavirus peuvent être responsables de gastroentérites aiguës quel que soit l'âge mais plus souvent chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les formes les plus graves apparaissent dans les deux premières années de vie.

La maladie guérit en 3 à 8 jours. (2)

Les infections asymptomatiques sont habituelles chez l'enfant de 1 à 3 mois grâce à l'immunité passive maternelle acquise au cours du 3^e trimestre de grossesse et de l'allaitement mais également de l'immaturité intestinale. (1)

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la maladie est d'apparition brutale. Elle associe :

- diarrhée aqueuse non glaïo sanglante, avec une modification des selles et augmentation de leur fréquence (au moins trois selles par jour)
- nausées, vomissements, perte d'appétit
- douleurs abdominales à type de crampes ou épigastralgies
- hyperthermie le plus souvent modérée, asthénie (3)

La principale complication est la déshydratation. Elle est consécutive à un déficit de la balance hydroélectrolytique, d'installation rapide. La diarrhée aiguë est responsable d'une déshydratation globale avec perte d'eau et de sodium.

Le nourrisson est plus à risque de déshydratation rapide, car son secteur hydrique est plus élevé que chez l'adulte, avec une composante extracellulaire prédominante. (4)

Elle peut donc engendrer une hospitalisation. En cas d'absence de traitement, cela peut entraîner un état de choc, et par conséquent le décès. (5)

c) Épidémiologie

La diarrhée aiguë est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité parmi les enfants en bas âge dans le monde entier. (6) Les gastro-entérites aiguës virales constituent un problème de santé publique. Elles sont responsables d'un impact économique important entraînant des dépenses médicales considérables.

En France, l'infection est responsable chaque année de près de 60 000 consultations pour gastro-entérite aiguë en médecine générale, et 20 000 hospitalisations chez les enfants de moins de 3 ans. Les décès sont devenus exceptionnels. (7)

d) Traitements et prévention

Il n'existe aucun traitement curatif. Seule une réhydratation orale ou intraveineuse est indiquée. Afin d'éviter les complications, la réhydratation précoce à l'aide de soluté de réhydratation orale (SRO) est la meilleure prévention. (8) Les antidiarrhéiques sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 2 ans, et non recommandés chez la population pédiatrique. (5)

La prévention de la transmission du rotavirus passe par les mesures d'hygiène notamment le lavage des mains à l'eau et au savon et désinfection des objets et des surfaces souillées. (8)

La vaccination contre les rotavirus s'est développée dans les années 2000. (1) Elle est désormais recommandée en France. (9)

2) Vaccins contre les rotavirus

a) Généralités

Depuis juin 2022, la vaccination contre les rotavirus est recommandée en France pour protéger les nourrissons et les enfants contre les gastro-entérites dues à ces virus. (9) Depuis 2006, elle est recommandée par l'OMS. Elle est alors réalisée dans plusieurs pays développés, où elle a fait preuve d'une grande efficacité. (10)

En France, il existe deux vaccins actuellement commercialisés : Rotarix et Rotateq. (9)

La vaccination des nourrissons contre les rotavirus est recommandée pour tous les nourrissons dès l'âge de 6 semaines.

Ils peuvent être prescrits par un médecin ou une sage-femme, et administrés par un médecin, une sage-femme ou un infirmier sous ordonnance.

Depuis novembre 2022, les vaccins sont remboursés à 65% par la sécurité maladie. (7)

b) Composition

Il s'agit de vaccins vivants atténués : ils sont constitués de virus vivants, mais qui ont été très affaiblis pour ne pas provoquer d'infection. En réponse au vaccin, le corps produit des anticorps qui protègeront le nourrisson de la maladie. (7)

L'un est monovalent (Rotarix, GlaxoSmithKline) et provient d'une souche humaine atténuée de génotype G1P[8] (ou sérotype G1P1A). Le second est pentavalent (Rotateq, Sanofi Pasteur MSD) ; il est composé de virus bovins recombinants exprimant les protéines de surface de rotavirus humains VP7 de génotype G1, G2, G3, G4 et VP4 de génotype P[8] (ou sérotype P1A). (1)

c) Schéma vaccinal

Il est important de commencer la vaccination contre le rotavirus tôt chez le bébé, dès l'âge de 6 semaines. Elle doit être terminée au plus tard à l'âge de 6 mois pour Rotarix et 8 mois pour Rotateq. Ils sont administrés par voie orale en 2 ou 3 doses à au moins un mois d'intervalle :

- Deux doses pour Rotarix par voie orale : l'une à l'âge de 2 mois et l'autre à l'âge de 3 mois.
- Trois doses pour Rotateq par voie orale : une à l'âge de 2 mois, une à l'âge de 3 mois et une troisième à l'âge de 4 mois. (7)

d) Contre-indications et effets indésirables

La vaccination n'est pas recommandée si :

- Allergie connue à des composants du vaccin
- Âge recommandé dépassé
- Nourrisson présentant des problèmes de santé qui augmentent les risques d'invagination intestinale ou qui a déjà présenté une invagination
- Système immunitaire affaibli (7)

En général, les vaccins sont bien supportés. Certains peuvent présenter des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), parfois une fièvre modérée. Une réaction allergique peut également se produire, ce qui reste rare. (7)

Cette vaccination présente un surrisque d'invagination intestinale aiguë. En effet, elle peut apparaître dans les 7 jours après la vaccination. (11)(12) L'HAS recommande de délivrer l'information aux parents et de consulter un médecin si l'enfant présente des symptômes tels que des douleurs abdominales sévères, des vomissements persistants, du sang dans les selles, des ballonnements abdominaux, une fièvre élevée, un refus alimentaire, un accès de pleurs, une pâleur, ou un trouble du comportement. (13)(14)

3) Pourquoi cette étude ?

En 2019, le site Vaccinclic a été créé par Antoine ANDRE (AA) et Corentin MERLE (CM) dans le cadre de leur thèse. Ce site est destiné aux professionnels de santé, afin de répondre aux freins à la vaccination des patients. (15)

En 2022, il a été mis à jour par Fleur BERTRAND (FB), Justine LEGRAND (JLe) et Pauline BALDYSIAK (PB). Des fiches patients répondant scientifiquement à leurs doutes ont été réalisées. (16)(17)(18)

En France, les recommandations ont été modifiées. En effet de nouveaux vaccins sont recommandés notamment la vaccination contre les rotavirus.

C'est dans ce contexte et dans la continuité des thèses réalisées que s'inscrit ce travail de thèse.

4) Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude est la réalisation d'une revue de la littérature de février 2006 à aujourd'hui, pour répondre scientifiquement aux freins à la vaccination contre les rotavirus exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner.

Les objectifs secondaires :

- Mise à jour du site VaccinClic
- Tester l'applicabilité des fiches créées par FB, PB, et JLe

MATERIELS ET METHODES

Ce travail de thèse est une partie d'un travail plus large qui vise à réactualiser les informations du site VaccinClic. Afin de mener à bien ce projet, quatre travaux ont été identifiés, ils concernaient les thèmes suivants :

- Victoire MACALOU (VM) a réalisé une revue de la littérature sur les freins à la vaccination contre les rotavirus de février 2006 à juin 2024, triangulée avec Joséphine LAURIER (JL).
- Joséphine LAURIER (JL) a réalisé une étude quantitative à l'aide d'un questionnaire pour étudier l'acceptabilité et l'applicabilité des fiches créées par les précédentes thésardes auprès des médecins des Hauts-de-France (JLe, FB et PB) .
- Jeanne DELAGE (JD) a réalisé une revue systématique de la littérature sur l'efficacité vaccinale des vaccins COVID disponibles en France entre novembre 2019 et novembre 2023. Recherche triangulée par JL, VM, et CG.
- Caroline GALTIER (CG) a réalisé une revue systématique de la littérature pour répondre scientifiquement à l'hésitation vaccinale concernant les vaccins contre la COVID-19 autorisés en France de novembre 2019 à novembre 2023. Recherche triangulée par VM, JL, JD.

La réactualisation du site VaccinClic a été réalisée par les quatre thésardes à travers la rédaction des synthèses narratives ou la mise en ligne. De plus, des parties ont été rédigées en commun, elles sont listées ci-dessous :

- La partie « Mise à jour du site VaccinClic » dans la méthode
- La partie « La collaboration » dans la discussion
- La conclusion et les financements
- Cette page

1) Méthode de la revue systématique

Pour l'élaboration de cette revue systématique de la littérature, les nouveaux critères méthodologiques PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) ont été utilisés. Une recherche a été effectuée pour chaque frein du patient à la vaccination qui est identifié dans la revue de littérature de Mahé.

a) Sources

A l'aide des ressources électroniques du service commun de la documentation de l'université de Lille, les bases de données Medline (moteur de recherche Pubmed) et Cochrane library ont été utilisées.

Les recherches sont complétées par de la littérature grise.

b) Critères d'éligibilité

• Critères d'inclusion

La revue de la littérature a débuté en novembre 2022. Les articles publiés entre février 2006 et juin 2024 ont été inclus. Le protocole défini ici a été élaboré préalablement. Afin de garder une cohérence avec les travaux de AA et CM, il est conforme à leur protocole.

Afin de n'omettre aucun article, la recherche systématique a été répétée pour chaque frein en juin 2024.

Les critères d'inclusion des études étaient les suivantes :

1. Sujet des études :

- Les 2 vaccins contre les rotavirus autorisés en France durant la durée de l'étude : Rotarix et Rotateq ;
- Études portant sur des humains.

2. Types d'études incluses :

- Revue systématique (étant considérée comme telle toute étude comprenant une méthode de recherche avec une approche systématique) ;
- Méta-analyse ;
- Revue narrative (étant considérée comme telle toute étude ne comprenant pas une méthode de recherche avec une approche systématique ne détaillant pas la méthodologie de recherche).

Les pages suivantes n'ont pas fait l'objet d'une recherche systématique :

- Les avantages de la vaccination ;
- Épidémiologie vaccinale ;
- Lexique ;
- À propos.

Les auteurs des revues étudiées n'ont pas été contactés pour obtenir plus d'informations sur leurs méthodes de recherche.

• **Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion utilisés pour l'ensemble des freins étaient :

- Les études ne répondant pas au sujet ;
- Les études dont la méthode ne laisse pas supposer une recherche systématique ou ne la détaillant pas ;
- Les études ne portant pas sur des vaccins disponibles en France ;
- Les études concernant des pays en voie de développement limitant l'extrapolation des résultats ;
- Les articles dont le texte intégral n'était pas disponible gratuitement ;
- Les études d'immunogénicité sans résultat sur l'efficacité clinique (mortalité et diminution de l'hospitalisation) ;
- Les études comparant plusieurs schémas de vaccination dont aucun ne correspondait avec celui utilisé en France.

c) Stratégie de recherche

Les équations de recherche élaborées par AA et CM ont été utilisées. Le détail de leur méthodologie est disponible dans leurs travaux de thèse. (15)

De plus, deux équations de recherche supplémentaires ont été créées pour répondre à deux nouveaux freins (coût de la politique vaccinale et le coût des vaccins).

L'ensemble des équations de recherche est disponible en Annexe 1. Pour chaque frein, l'équation de recherche a été utilisée dans Pubmed et dans la Cochrane Library.

- Les critères de recherche sélectionnés dans Pubmed étaient :

- Période de recherche : février 2006 à juin 2024 ;
- Type d'étude : méta-analyse, revue systématique ;
- Texte intégral ;
- Humains ; (sauf pour le frein « expérimentation animale ») ;
- Langue : français, anglais ;
- Base de données : Medline.

- Les critères de recherche sélectionnés dans Cochrane Library :

Les équations de recherche ont été utilisées et seuls les résultats apparaissant dans l'onglet “Cochrane review” et répondant aux critères d'éligibilités, ont été inclus.

d) Sélection des études

Une feuille de route détaillant l'utilisation du moteur de recherche PubMed a été créée par les JLe, FB et PB.

Celle-ci a permis de réaliser une triangulation de façon homogène entre les différentes thésardes.

Pour chaque étape de la triangulation les résultats ont été reportés dans un fichier Excel partagé, inspiré également de celui utilisé par JLe, FB et PB. (Annexe 2)

Ainsi pour chaque équation de recherche, la méthode utilisée est la suivante :

- Sélection des études sur le titre ;
- Comparaison des études sélectionnées sur le titre établies par VM, et celles par JL ;
- Les articles n'ayant été sélectionnés que par une des deux thésardes ont fait l'objet d'une discussion ;
- Sélection des études sur l'abstract parmi la liste des études retenues sur titre ;
- Comparaison des listes d'études sélectionnées sur l'abstract par VM, et celles par JL ;
- Les études n'ayant été sélectionnées que par une des deux thésardes ont fait l'objet d'une discussion ;
- Sélection des études sur la lecture du texte intégral des études sélectionnées sur l'abstract ;
- Comparaison des listes d'études sélectionnées sur le texte intégral par VM, et celles par JL ;
- Les études n'ayant été sélectionnées que par une des deux thésardes ont fait l'objet d'une discussion.

e) Extraction des données

Pour cette étape, les données extraites des études ont été intégrées à un tableau Excel, repris du travail de JLe, FL et PB.

Pour chaque étude sélectionnée sur l'abstract, ont été extraits :

- Le titre ;
- Le nom de l'auteur ;
- Le journal où l'étude a été publiée ;
- La date de publication ;
- Le type de l'étude ;
- L'objectif de l'étude ;
- Le nombre d'études incluses et la taille de l'échantillon ;
- Les principaux résultats ;
- La conclusion des auteurs ;

- Les biais potentiels.

f) *Evaluation du risque de biais*

a. PRISMA 2020

L'échelle PRISMA 2020 a été utilisée pour évaluer la validité méthodologique. Elle regroupe un ensemble de 27 items, qui permettent de poser un cadre méthodologique à la rédaction des revues systématiques et des méta analyses. Il a été décidé d'attribuer un point pour chaque item.

L'échelle choisie par AA, CM, PB, FB et JLe a été reprise : ●○○○ (score de 0 à 9) ; ●●○○ (score de 10 à 17) ; ●●●○ (score de 18 à 23) ; ●●●● (score de 23 à 27).

b. AMSTAR 2

L'échelle AMSTAR 2 a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques incluses (Annexe 3). Elle utilise 16 items pour évaluer la qualité méthodologique de celles-ci.

Parmi ces items, 7 sont représentatifs de domaines critiques, permettant une estimation de la qualité méthodologique de l'article :

Élevée : Zéro ou une faiblesse non critique : l'examen systématique fournit un résumé précis et complet des résultats des études disponibles qui abordent la question d'intérêt.

Modérée : Plus d'une faiblesse non critique : L'examen systématique présente plus d'une faiblesse, mais aucune faille critique. Il peut fournir un résumé précis des résultats des études disponibles incluses dans la revue.

Faible : Un défaut critique avec ou sans faiblesses non critiques : l'analyse présente un défaut critique et peut ne pas fournir un résumé précis et complet des études disponibles qui abordent la question d'intérêt.

Critiquement faible : Plus d'un défaut critique avec ou sans faiblesses non critiques : la revue présente plus d'un défaut critique et ne doit pas être invoquée pour fournir un résumé précis et complet des études disponibles.

Comme pour l'échelle PRISMA, une échelle visuelle à points est utilisée : ●○○○ (qualité critiquement faible) ; ●●○○ (qualité faible) ; ●●●○ (qualité modérée) ; ●●●● (qualité élevée).

g) Synthèse des données

Pour chaque étude sélectionnée sur le texte intégral, une synthèse narrative a été rédigée. Elle reprend l'auteur principal, l'année de publication, les résultats principaux et les conclusions des auteurs. Chaque synthèse narrative a été ensuite vérifiée par la directrice de thèse.

2) Méthode de la réactualisation du site VaccinClic

a) Le site web

Comme pour les thèses précédentes, le site a été mis à jour à l'aide d'un CMS (Content Management System) « Joomla ! ». Il s'agit d'un logiciel open source destiné à la conception de sites web. Le CMS permet de créer un site pour toute personne n'ayant été initiée ni à l'informatique ni au codage.

L'organisation du site n'a pas été modifiée.

Le site est hébergé sur *SiteGround*.

De nouvelles parties et sous-parties détaillées dans la suite de la méthodologie ont été intégrées dans le template, en créant de nouveaux “articles” (comme présenté sur la photo ci-dessous). Ces parties ont également été mises à jour pour l’application mobile où une partie codage était nécessaire.

b) Les synthèses narratives

Dans le site VaccinClic, des synthèses narratives concernant chaque vaccin ont été réalisées à l'aide des résultats des différentes revues systématiques réalisées par CM et AA puis FB. Ces synthèses, complétées par des informations issues de la littérature grise, constituent les données du site.

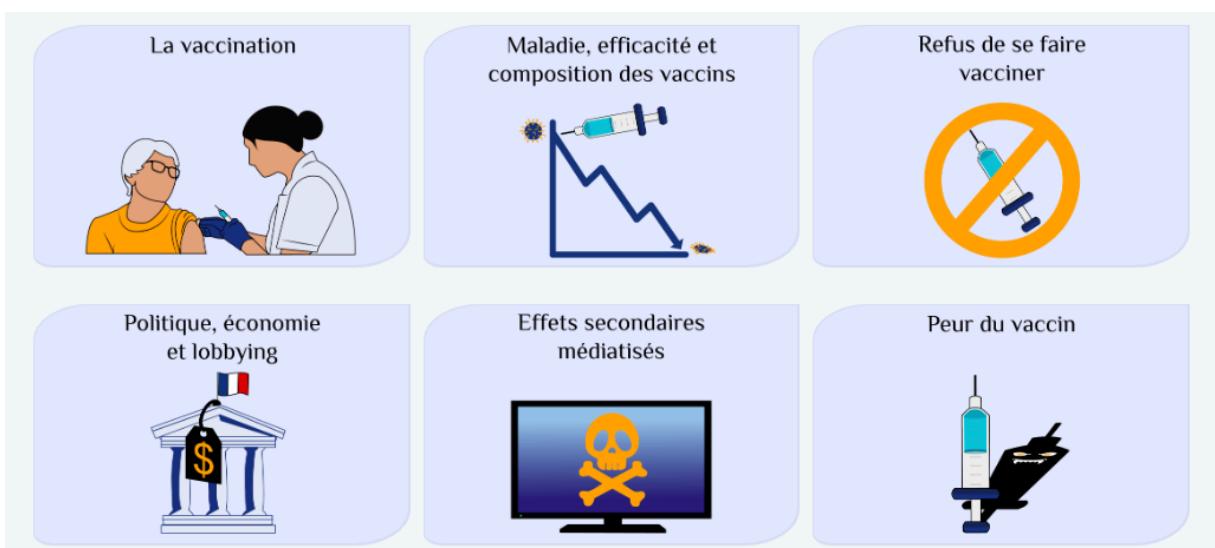
Un ensemble d'articles a été inclus à partir de chaque revue systématique de la littérature concernant l'efficacité et les freins à la vaccination contre la COVID-19 et les rotavirus. Des synthèses narratives ont été créées pour chaque article sélectionné. Chacune d'elles reprend l'auteur, les principaux résultats et parfois les biais détaillés dans les études.

Pour tous les domaines du site une rubrique “En bref” est présente. Pour les domaines “Rotavirus” et “COVID-19”, elles ont été réalisées dans le but de faire un court résumé des informations jugées pertinentes pour la pratique des professionnels de santé vaccinants.

c) Création et alimentation de la section Rotavirus et COVID-19

Suite à l'apparition du COVID-19 et depuis la recommandation des vaccins contre les rotavirus en 2022, la création d'une rubrique ROTAVIRUS et COVID-19 était cohérente et nécessaire. Ces créations ont été permises grâce aux revues systématiques et à l'aide de la littérature grise.

Dans le site VaccinClic se trouve une rubrique "MALADIE, EFFICACITÉ ET COMPOSITION DES VACCINS". Dans cette rubrique, il y a des sous-parties qui correspondent aux différentes pathologies éligibles à une vaccination.



Dans ces rubriques on retrouve un onglet Maladie, Efficacité, et Composition.



- Maladie

Dans cet onglet est détaillé l'agent pathogène, les symptômes et la gravité de la maladie, l'épidémiologie ainsi que la couverture vaccinale.

- Efficacité

Dans cet onglet se trouvent les rubriques “En bref” et “Cliquez ici pour plus d’informations”

- Concernant la partie sur la COVID-19 :

L’onglet “Cliquez ici pour plus d’informations” est présent, et permet d'accéder à une partie “Introduction” puis “Efficacité vaccinale”. Cette rubrique regroupe les différentes synthèses narratives concernant l’efficacité vaccinale.

- Concernant la partie sur les ROTAVIRUS :

L’onglet “Cliquez ici pour plus d’informations” est présent, et permet d'accéder directement aux différentes synthèses narratives concernant l’efficacité vaccinale.

- Composition des vaccins

Sont détaillés ici les composants des vaccins contre la COVID 19 et les rotavirus.

d) Création de la rubrique invagination intestinale

Dans le site VaccinClic, se trouve une rubrique “Effets secondaires médiatisés”. Dans cette rubrique, il y a des sous-parties correspondant aux effets secondaires médiatisés par les différents vaccins. Une section « Invagination intestinale » a été créée en lien avec les vaccins contre les rotavirus.

e) Actualisation des freins à la vaccination contre la COVID-19

Les synthèses narratives résultantes de la revue systématique des freins à la vaccination COVID-19 ont été intégrées au site à travers les rubriques déjà existantes. Elles concernent la partie “Freins à la vaccination” divisée en six catégories.

La réactualisation des données envisagées concerne les rubriques “En Bref”, qui seront modifiées si des données sont jugées indispensables.

Les synthèses narratives seront incluses dans les rubriques “Cliquez ici pour plus d’informations” de chaque frein concerné.

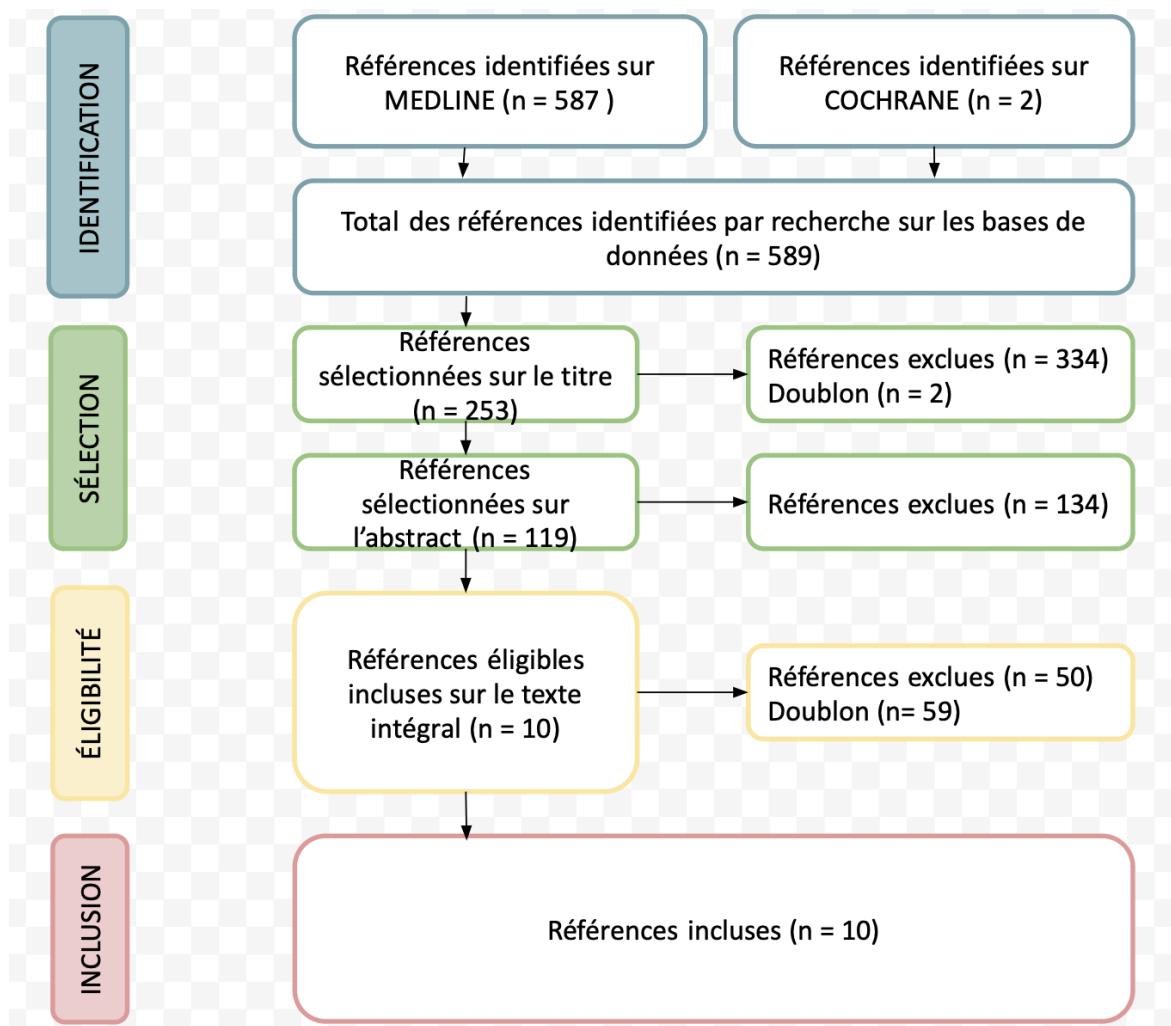
RÉSULTATS

1) Résultats de la revue de la littérature

a) Sélection des revues

A partir des équations de recherche (Annexe 1), 589 références sont identifiées sur les bases de données Medline et Cochrane library. Le diagramme de flux ci-dessous montre les différentes étapes du processus de sélection pour l'ensemble des freins ayant fait l'objet d'une revue systématique de la littérature.

Au total, 8 revues systématiques et 2 revues narratives soit 10 revues ont été incluses. La liste de celles-ci est retrouvée en Annexe 4.



Pour chaque frein, un diagramme de flux a été effectué (Annexe 5).

b) Caractéristiques et résultats des revues incluses

Pour chaque frein, un tableau excel réalisé par JLe, FB et PB a été repris. Il permet de réaliser la sélection des articles sur le titre, l'abstract ainsi que sur le texte intégral.

Une synthèse narrative est effectuée à partir des résultats de chaque étude incluse. L'ensemble des synthèses narratives sont situées dans l'Annexe 7 et 8 ou sur le site Vaccin clic.

c) Qualité méthodologique des revues incluses

• Prisma 2020

La qualité méthodologique évaluée par l'échelle Prisma 2020 des revues systématiques et méta analyses incluses est résumée dans le tableau ci-après. On retrouve l'échelle Prisma 2020 calculée pour chaque revue en Annexe 6.

Échelle Prisma 2020	●●● (score de 23 à 27)	●●●○ (score de 18 à 23)	●●○○ (score de 10 à 17)	●○○○ (score de 0 à 9)
Nombre de revues	0	3	5	0

• Amstar 2

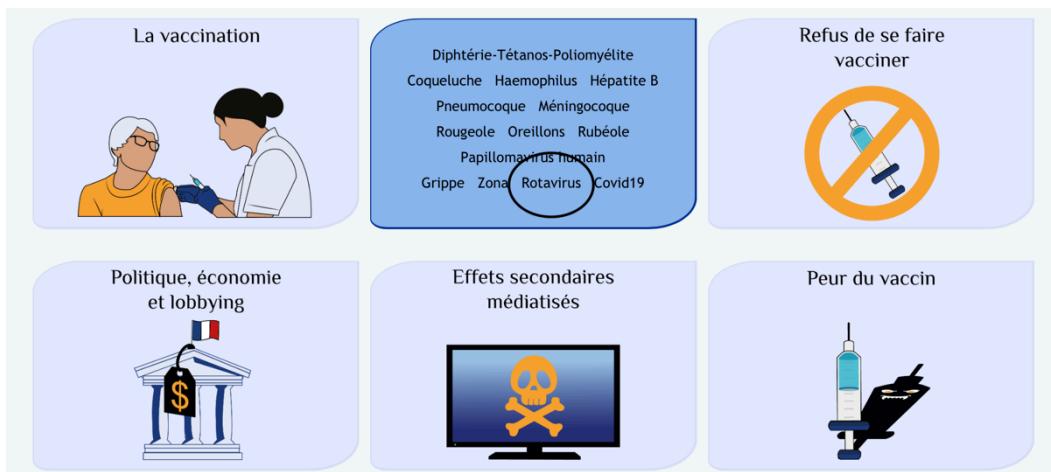
L'échelle Amstar 2 est utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques et méta analyses incluses. Le tableau ci-dessous permet de les résumer.

Échelle Amstar 2	Qualité élevée	Qualité modérée	Qualité faible	Qualité critiquement faible
Nombre de revues	0	0	4	4

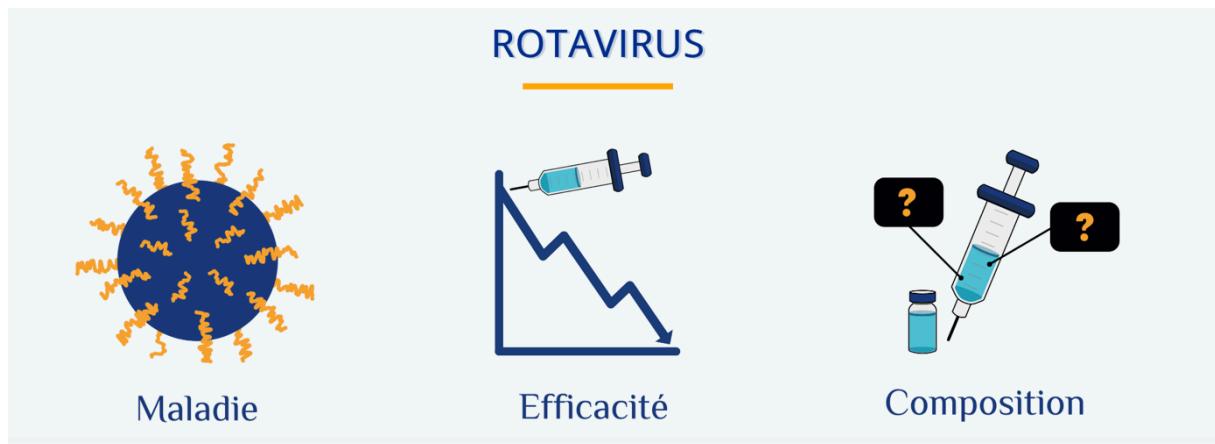
2) Mise à jour du site VaccinClic

a) Création d'une section Rotavirus

Dans le site VaccinClic se trouve une rubrique “Maladie, Efficacité et Composition ». Dans cette rubrique, la section Rotavirus a été créée.



En cliquant sur la section Rotavirus, on retrouve un onglet Maladie, Efficacité, et Composition.



- Maladie

Cet onglet est complété par de la littérature grise.

Il se décompose en 4 parties :

- Agent pathogène

AGENT PATHOGENE

Les rotavirus appartiennent à la famille Reoviridae. Ils sont classés en 7 groupes distincts notés de A à G basés sur leurs propriétés antigéniques. Seuls les rotavirus des groupes A, B et C sont présents chez l'homme. Les rotavirus du groupe A, sont de loin les plus fréquents, en pathologie humaine. Ils ont un pouvoir pathogène entérique très important.^[1]

La transmission est avant tout féco-orale, interhumaine, véhiculée par les mains ou indirectement par les surfaces et objets contaminés.^[2]

La période d'incubation est courte : de 24 heures à 72 heures.^[1]

Les rotavirus peuvent être responsables de gastroentérite aigüe quel que soit l'âge mais plus souvent chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les formes les plus graves apparaissent dans les deux premières années de vie.^[2]

- Symptômes et Gravité

SYMPTÔMES ET GRAVITÉ

■ Symptômes

Les premiers symptômes apparaissent en général entre 1 à 4 jours après la contamination.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la maladie est d'apparition brutale. Elle associe :

- diarrhée aqueuse non glaïo sanglante, avec une modification des selles et augmentation de leur fréquence (au moins trois selles par jour)
- nausées, vomissements, perte d'appétit
- douleurs abdominales à type de crampes ou épigastralgies
- hyperthermie le plus souvent modérée, asthénie [3]

■ Gravité

La principale complication est la **déshydratation**. Elle est consécutive à un déficit de la balance hydroélectrolytique, d'installation rapide. La diarrhée aiguë est responsable d'une déshydratation globale avec perte d'eau et de sodium.

Le nourrisson est plus à risque de déshydratation rapide, car son secteur hydrique est plus élevé que chez l'adulte, avec une composante extracellulaire prédominante.^[4]

Elle peut donc engendrer une hospitalisation. En cas d'absence de traitement, cela peut entraîner un état de choc, et par conséquent le décès.^[5]

- Épidémiologie

EPIDÉMIOLOGIE

■ En France

Les infections à rotavirus sont responsables chaque année chez les enfants de moins de 3 ans de :

- 57 000 consultations en médecine générale
- 28 000 passages aux urgences
- 20 000 hospitalisations^[7]

■ Dans le monde

Les rotavirus sont la **principale cause de diarrhée sévère et déshydratante chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans le monde**, avec une estimation de plus de 25 millions de visites ambulatoires et plus de 2 millions d'hospitalisations attribuables à des infections à rotavirus chaque année.^[6]

- Couverture vaccinale

COUVERTURE VACCINALE

■ En France

Pour les enfants nés en 2023, la couverture vaccinale au moins 1 dose à 8 mois contre les rotavirus est estimée à 30,9%. Ils représentent la première cohorte de nourrissons pour laquelle la vaccination est recommandée.^[8]

■ Dans le monde

Fin 2023, 123 pays avaient recommandé le vaccin contre les rotavirus. La couverture mondiale était estimée à 55 %.^[9]

- Efficacité

Dans lequel se trouve une rubrique “En Bref” qui résume l’ensemble des synthèses narratives.

EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE ROTAVIRUS

En Bref

Depuis juin 2022, la vaccination contre les rotavirus est recommandée en France pour les nourrissons. Actuellement, il existe deux vaccins commercialisés : **Rotarix** et **Rotateq**.

Ils permettent une réduction de cas de gastroentérite à rotavirus sévère de **93%** pour Rotarix et **97%** pour Rotateq. Leur efficacité est donc comparable.

Les études dans la littérature ont montré une baisse des hospitalisations, des consultations aux urgences mais également en ambulatoire.

La protection induite par le vaccin diminue avec le temps, dès la deuxième année.

Aucun risque accru d’évènements indésirables graves n’est retrouvé.

[Cliquez ici pour plus d’informations](#)

En appuyant sur l’onglet “Cliquez ici pour plus d’informations”, cela donne accès aux différentes synthèses narratives concernant l’efficacité vaccinale contre les rotavirus. (Annexe 7)

- Composition des vaccins

Sont détaillées ici les composants des vaccins contre les rotavirus soit Rotarix et Rotateq.

COMPOSITION DES VACCINS CONTRE ROTAVIRUS

Il s'agit de vaccins vivants atténus : ils sont constitués de virus vivants, mais qui ont été très affaiblis pour ne pas provoquer d'infection. En réponse au vaccin, le corps produit des anticorps qui protégeront le nourrisson de la maladie.^[3]

L'un est monovalent (Rotarix, GlaxoSmithKline) et provient d'une souche humaine atténuee de génotype G1P[8] (ou sérototype G1P1A). Le second est pentavalent (Rotateq, Sanofi Pasteur MSD) ; il est composé de virus bovins recombinants exprimant les protéines de surface de rotavirus humains VP7 de génotype G1, G2, G3, G4 et VP4 de génotype P[8] (ou sérototype P1A).^[4]

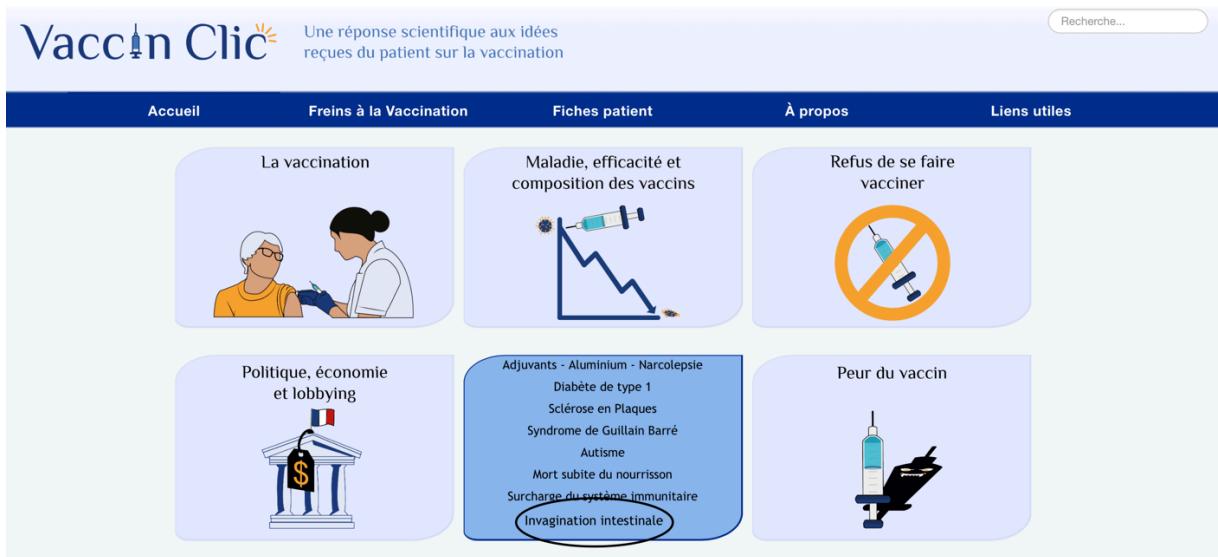
Composition des vaccins [1][2]

	Rotarix (1 dose = 1ml)	Rotateq (1 dose = 2ml)
Antigène	<ul style="list-style-type: none"> Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante atténuee) * : $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀ <p>* : produite sur cellules Vero.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Type de Rotavirus * G1 au minimum 2,2 x 10^6 UI^{1,2} Type de Rotavirus * G2 au minimum 2,8 x 10^6 UI^{1,2} Type de Rotavirus * G3 au minimum 2,2 x 10^6 UI^{1,2} Type de Rotavirus * G4 au minimum 2,0 x 10^6 UI^{1,2} Type de Rotavirus * P1A [8] au minimum 2,3 x 10^6 UI^{1,2} <p>* : rotavirus réassortants humain-bovin (vivant), produits sur cellules Vero ; 1 : Unités Infectieuses ; 2 : limite inférieure de l'intervalle de confiance (p = 0,95).</p>
Excipients	Poudre	<ul style="list-style-type: none"> Saccharose Citrate de sodium

Excipients	Poudre <ul style="list-style-type: none"> Saccharose Dextran Sorbitol Acides aminés Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) (contenant de la phénylalanine, du sodium, du glucose, et d'autres substances) Solvant <ul style="list-style-type: none"> Carbonate de calcium Gomme xanthane Eau stérile 	<ul style="list-style-type: none"> Saccharose Citrate de sodium Phosphate monosodique monohydraté Hydroxyde de sodium Polysorbate 80 Milieu de culture (contenant des sels inorganiques, des acides aminés et des vitamines) Eau purifiée
Excipients à effet notoire	Ce produit contient 1073 mg de saccharose, 32 mg de sodium, 10 microgrammes de glucose et 0,15 microgrammes de phénylalanine par dose	Ce vaccin contient 1080 milligrammes de saccharose et 37,6 milligrammes de sodium

b) Création d'une section Invagination intestinale

Dans le site VaccinClic se trouve une rubrique "Effets secondaires médiatisés". Dans cette rubrique la section « Invagination intestinale » a été créée.



The screenshot shows the VaccinClic website with a navigation bar at the top. The 'Fiches patient' section is selected. Below it, there are six cards arranged in a 2x3 grid. The third card in the top row is titled 'Maladie, efficacité et composition des vaccins' and features a graph showing a sharp decline in a disease's incidence after vaccination. The bottom-right card is titled 'Peur du vaccin' and shows a syringe and a stethoscope. The bottom-left card is titled 'Politique, économie et lobbying' and shows a building with a dollar sign. The bottom-middle card is titled 'Adjuvants - Aluminium - Narcolepsie' and lists various side effects, with 'Invagination intestinale' circled.

Une rubrique « En Bref » résumant l'ensemble des synthèses narratives est écrite.



INVAGINATION INTESTINALE ET VACCINATION

En Bref

En 1998, le premier vaccin contre les rotavirus Rotashield (Wyeth Laboratories) également connu sous le nom de vaccin tétravalent contre le rhésus rotavirus (RR-TV), a été autorisé aux Etats-Unis d'Amérique pour la vaccination des nourrissons. Au cours de la première année, **quinze cas d'invagination intestinale** ont été signalés ce qui a conduit à sa **suspension immédiate**. Devant ce risque, des études post licence ont été menées pour évaluer l'association entre l'invagination intestinale et les vaccins Rotarix et/ou Rotateq. Dans la majorité des études, une **augmentation du risque d'invagination** est retrouvée. Il a été observé que ce risque est plus important :

- Dans les **7 jours** suivant la vaccination
- Après la **première dose**
- Si le nourrisson a **plus de 3 mois**

Cliquez ici pour plus d'informations

Un onglet "Cliquez ici pour plus d'informations" est présent, permettant d'accéder aux différentes synthèses narratives concernant l'invagination intestinale. (Annexe 8)

DISCUSSION

1) La collaboration

Cette thèse est le résultat d'une collaboration entre quatre thésardes. Les qualités de chacune ont été mises à contribution pour permettre de réaliser un travail de qualité.

Les avantages du travail à quatre étaient :

- La possibilité de trianguler efficacement les articles permettant d'alléger et de répartir le travail de chacune.
- Bénéficier d'opinions diverses pour les différents articles afin de garantir la meilleure objectivité possible.
- Se soutenir mutuellement pour créer une émulation.

Le principal inconvénient du travail à quatre était la vitesse de travail. En effet, en fonction des disponibilités de chacune et des aléas personnels, le travail était parfois ralenti.

2) Discussion sur la revue de la littérature

a) Synthèse des résultats principaux

Cette revue de la littérature a permis de répondre aux freins à la vaccination contre les rotavirus.

A partir des équations de recherche, 589 références ont été identifiées. Au total, 8 revues systématiques et 2 revues narratives soit 10 revues ont été incluses.

Elle a permis très largement de répondre à l'efficacité vaccinale des vaccins contre les rotavirus et un effet indésirable médiatisé l'invagination intestinale.

b) Frein “Efficacité vaccinale de Rotarix” “Efficacité vaccinale de Rotateq”

D'après cette revue de la littérature, les vaccins contre les rotavirus sont efficaces. Cette vaccination permet de protéger les nourrissons contre les diarrhées sévères ou non, une diminution des hospitalisations, une diminution des consultations aux urgences et en ambulatoire. Sa protection diminue avec le temps mais continue à protéger l'enfant. Avoir un schéma vaccinal complet permet une meilleure protection.

Depuis juin 2022, la vaccination contre les rotavirus est recommandée. Devant la preuve d'efficacité, il est important de promouvoir ces vaccins qui actuellement sont trop peu utilisés en France (couverture vaccinale à 30,9 % en 2023 selon Santé Publique France) (19).

c) Frein “Invagination intestinale”

En 1998, le premier vaccin contre les rotavirus est autorisé aux États-Unis. Sa suspension a été rapide devant l'apparition d'invagination intestinale à la suite de la vaccination. (20)

Cet effet indésirable est donc redouté lors de l'introduction de nouveaux vaccins notamment Rotarix et Rotateq (seuls vaccins autorisés en France) en 2006.

Cette revue de la littérature a confirmé le risque d'invagination intestinale après la vaccination contre les rotavirus dans la majorité des revues incluses. Elles ont précisé que le risque était plus important lors de la première dose. Le risque était faible voire nul après 7 jours de l'injection du vaccin. Si la vaccination était faite avant 3 mois (conformément aux recommandations), le risque était plus faible.

Aujourd'hui, l'HAS recommande d'alerter les parents de ce risque, et de consulter un médecin si l'enfant présente des symptômes tels que des douleurs abdominales sévères, des vomissements persistants, du sang dans les selles, des ballonnements abdominaux, une fièvre élevée, un refus alimentaire, un accès de pleurs, une pâleur, ou un trouble du comportement. (13)(14)

Cette vaccination en France est récente. Des études seront donc de nouveau à faire par la suite.

En Allemagne, le nombre de cas d'invagination intestinale n'a pas augmenté ni depuis l'homologation des vaccins en 2006 ni depuis l'entrée en vigueur de la recommandation de vaccination STIKO en 2013, alors que les taux de vaccination contre les rotavirus n'ont cessé d'augmenter depuis 2006. L'augmentation du risque d'invagination au cours d'un court laps de temps après la vaccination n'a pas eu d'effet mesurable sur l'incidence de l'invagination intestinale chez les enfants en Allemagne. (21)

d) Forces et limites

Validité méthodologique des études incluses

Deux échelles ont été utilisées pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques et les méta-analyses incluses : PRISMA 2020 et AMSTAR 2. Il a été décidé d'utiliser les échelles les plus récentes contrairement aux thèses précédentes écrites par AA, CM, FB, JLe, et PB.

Dans la continuité des thèses précédentes, il a été repris l'échelle visuelle à points créée de manière arbitraire par AA et CM.

L'ensemble des évaluations de qualité méthodologique par l'échelle PRISMA 2020 se retrouve en Annexe 6.

Les revues narratives n'ont pas fait l'objet d'évaluation de qualité méthodologique.

Biais de sélection

- Limites

La méthode choisie a pu engendrer un biais de sélection. Seuls les articles en français ou anglais ont été sélectionnés. Cependant la majorité des articles sont publiés en anglais, le risque engendré est donc limité.

Seuls les articles gratuits ont été inclus. Grâce au service mis à disposition par l'université de Lille, les bases de données Medline (moteur de recherche Pubmed) et Cochrane library ont été utilisées. Cela a permis de consulter de nombreuses ressources.

- Stratégies pour limiter le biais de sélection

Pour chaque frein, la sélection des articles est effectuée de manière indépendante sur le titre et l'abstract par deux chercheuses (VM et JL), limitant ainsi ce biais de sélection.

Biais de classement

L'extraction des données a été réalisée par une seule chercheuse (VM), en suivant la trame du tableau excel créé par FB. Les données extraites n'ont pas été vérifiées par une autre thésarde, ce qui a pu engendrer des biais de subjectivité et des erreurs de traduction.

Les synthèses narratives des résultats n'ont pas été vérifiées par JL mais relues par la directrice de thèse.

3) Mise à jour du site VaccinClic

a) Création de nouvelles sections

Dans le site VaccinClic se trouve une rubrique “Maladie, efficacité et composition ». Dans cette rubrique, les sections COVID19 et Rotavirus ont été créées.

L'ensemble des onglets inclus dans cette rubrique soit Maladie, Efficacité et Composition ont été complétés par la littérature grise et des revues systématiques issues de ce travail de thèse.

Dans le site VaccinClic se trouve une rubrique "Effets secondaires médiatisés". Dans cette rubrique la section « Invagination intestinale » a été créée.

L'ensemble des synthèses narratives établies dans ce travail de thèse se situe dans celle-ci.

b) Etude d'acceptabilité des fiches-patients accès sur le site VaccinClic

Les fiches-patients ont été créées par FB, JLe, et PB en 2022. Dans la continuité du travail de thèse réalisé précédemment, une étude d'acceptabilité des fiches est réalisée afin d'évaluer la pertinence de celles-ci.

86% des répondants trouvent que ces fiches constituent une bonne réponse à l'hésitation vaccinale, 66% l'utiliseront à l'avenir.

4) Perspectives

a) Actualisation des données

Le site devra continuer à être mis à jour régulièrement pour garantir des données de qualité.

Les potentielles mises à jour identifiées dans le futur pourraient être :

1. La mise à jour des freins déjà identifiés ;
2. L'intégration de nouvelles rubriques concernant des effets indésirables médiatisés. A l'instar de l'invagination intestinale, un onglet concernant la myocardite post-vaccination COVID-19 pourrait être utile après quelques années supplémentaires de recul ;
3. L'intégration des nouveaux vaccins contre les méningocoques. La modification des recommandations concernant la vaccination contre les méningocoques met les vaccins contre les méningites du groupe A, C, W, Y en avant ;
4. L'intégration du Beyfortus. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un vaccin, le Beyfortus va être de plus en plus présent dans nos pratiques en raison des recommandations.

b) Diffusion du site VaccinClic

Une des constatations de cette étude était la méconnaissance du site VaccinClic par les médecins généralistes.

Le site a été présenté avec une affiche, commentée en novembre 2018 au cours du congrès de médecine générale du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) dans le cadre du parcours « vaccins et prévention ». Ce travail a été récompensé du prix 2018 de la meilleure communication orale affichée.

En décembre 2019, les fiches-patients ont également été présentées à l'aide d'une affiche commentée au congrès de médecine générale CNGE.

Il pourrait être intéressant de poursuivre la présentation de ce travail via des congrès ou bien les réseaux sociaux afin de faire connaître au plus grand nombre ce travail.

5) Conflits d'intérêt

L'auteure déclare de pas avoir de conflit d'intérêt ayant pu porter atteinte à l'objectivité de ce travail.

6) Financement

Le site a été financé par l'Union Régionale des Professionnels de Santé des Hauts de France (URPS). Ce financement a été facilité par le travail des précédentes chercheuses ayant remporté le prix de thèse décerné par l'URPS des Hauts-de-France.

L'hébergement du site est un paiement à effectuer tous les ans, il est actuellement financé jusqu'en juillet 2025. Dans la lignée des précédents travaux, il est important que ce site reste indépendant de tout financement par des organismes pharmaceutiques.

Aucun intervenant extérieur n'a été engagé ou indemnisé pour achever la réactualisation du site, entièrement réalisée par les rédactrices de ces quatre travaux.

CONCLUSION

A l'image de la pandémie de COVID-19 et "l'infodémie" qui l'a accompagnée, mais également par les multiples polémiques autour des effets secondaires des vaccins (l'invagination intestinale par exemple pour les vaccins contre les rotavirus), la communication autour de la vaccination semble plus importante que jamais. Les "fake news" autour de la vaccination et les communautés "antivax" ont un poids non négligeable au sein des réseaux sociaux notamment.

Une des problématiques principales qui ressort de ces travaux de recherche systématique est : comment favoriser la transmission d'informations de bonne qualité concernant les vaccins, notamment concernant l'efficacité et la sécurité ?

VaccinClic, outil à destination des professionnels de santé, cherche à répondre à cette problématique soulevée. Il permet le regroupement au même endroit d'informations prouvées scientifiquement, et tente de donner les clés nécessaires pour répondre aux questionnements des patients. Le rôle des professionnels de santé semble réaffirmé et essentiel quant à la promulgation de campagnes de vaccination, et d'information auprès des patients.

Dans ce contexte, le travail concernant les fiches-patients présentes sur le site a prouvé leur utilité durant la consultation face à un patient hésitant. De prochains travaux de thèse pourraient permettre la création d'autres fiches, notamment sur les vaccins nouvellement recommandés.

La mise à jour des calendriers de vaccination étant constante, il est impératif en tant que professionnel de santé de se former continuellement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Société Française de Microbiologie. Rotavirus. févr 2019; Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_ROTAVIRUS.pdf
2. ANSES. Rotavirus. avr 2012; Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0031Fi.pdf>
3. Ameli. Comprendre la gastro-entérite chez l'enfant [Internet]. 2023 [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/gastro-enterite-enfant/comprendre-gastro-enterite-enfant>
4. Collège national de pédiatrie. Collège national des pédiatres universitaires - www.pedia-univ.fr. [cité 24 janv 2024]. Diarrhée aiguë. Disponible sur: <https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/infectiologie/diarrhee-aigue>
5. Gotfried J. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2023 [cité 24 janv 2024]. Revue générale des gastro-entérites - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastro-ent%C3%A9rites/gastro-ent%C3%A9rites>
6. OMS. Rotavirus [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/rotavirus>
7. Santé publique France. Gastro-entérite à rotavirus [Internet]. 2023 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Gastro-enterite-a-rotavirus>
8. Santé publique France. Gastro-entérites aiguës [Internet]. 2024 [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectie>

ses-d-origine-alimentaire/gastro-enterite-aigue

9. CHU Dijon. Epidémiologie moléculaire des rotavirus [Internet]. 2023 [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.cnr-ve.org/index000.html>
10. Académie nationale de médecine. La vaccination rotavirus en Europe en 2010 [Internet]. 2010 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-vaccination-rotavirus-en-europe-en-2010/>
11. MesVaccins.net. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. 2023 [cité 24 oct 2023]. Rotarix. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/514-rotarix>
12. MesVaccins.net. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. 2023 [cité 24 oct 2023]. Rotateq. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/31-rotateq>
13. HAS. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 24 oct 2023]. ROTARIX (rotavirus humain) - Immunisation active des nourrissons. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352176/fr/rotarix-rotavirus-humain-immunisation-active-des-nourrissons
14. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 24 oct 2023]. ROTATEQ (Vaccin rotavirus, vivant) - Immunisation active des nourrissons. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352220/fr/rotateq-vaccin-rotavirus-vivant-immunisation-active-des-nourrissons
15. MERLE C. VACCINCLIC - CREATION ET ÉVALUATION D'UN SITE WEB POUR RÉPONDRE SCIENTIFIQUEMENT AUX FREINS DES PATIENTS HÉSITANT À SE FAIRE VACCINER [Internet]. 2019. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2019/2019LILUM108.pdf
16. BALDYSIAK P. Attentes des médecins généralistes recueillies par la méthode du groupe nominal concernant l'élaboration de fiches d'informations répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner. [Internet]. 2022. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2022/2022ULILM196.pdf

17. BERTRAND F. Revue systématique de littérature pour répondre scientifiquement à l'hésitation vaccinale : de mai 2018 à mars 2022. [Internet]. 2022. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2022/2022ULILM197.pdf
18. LEGRAND J. Attentes des pédiatres recueillies par la méthode du groupe nominal concernant l'élaboration de fiches d'informations répondant scientifiquement aux freins exprimés par les patients hésitant à se faire vacciner [Internet]. 2022. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2022/2022ULILM198.pdf
19. SPF. Vaccination en France. Bilan de la couverture vaccinale en 2023 | Santé publique France [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/vaccination-en-france.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2023>
20. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2015;34(7):763-8.
21. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination. *Dtsch Arztebl Int*. 14 avr 2017;114(15):255-62.

ANNEXES

Annexe 1 : Équations de recherche

Annexe 2 : Tableau de triangulation sélection des études

Annexe 3 : Échelle AMSTAR 2

Annexe 4 : Liste des revues incluses

Annexe 5 : Diagrammes de flux

Annexe 6 : Échelles PRISMA 2020 des différentes revues

Annexe 7 : Synthèses narratives « Efficacité vaccinale »

Annexe 8 : Synthèses narratives « Invagination Intestinale »

Annexe 1 : Équations de recherche

N°	Frein	Équation de recherche
1	Efficacité Rotarix	(efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (rotarix OR RIX4414)
2	Efficacité Rotateq	efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
3	Invagination intestinale	(vaccin* OR immuniz*) AND (intussusception*)
4	Voie orale	(efficacy OR effectiveness OR impact) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (rotarix OR RIX4414) AND (Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8]) AND (oral* OR orally-administrable*)
5	Les barrières religieuses	((religion* OR religious OR faith) OR (Aborted OR gelatin* OR sexual* OR barrier* OR ethic*)) AND (vaccin* OR immuniz* OR vaccine hesitancy) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])

6	Le problème de l'expérimentation animale	animal* AND (ethic* OR rule* OR regulation*) AND (stud* OR research* OR experimentation* OR trial*) AND (drug* OR medicine*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
7	La préférence de méthodes alternatives	(vaccin* OR immuniz* OR effectiveness OR efficacy OR impact) AND (homeopath* OR naturopath* OR (alternative medicine*) OR (complementary therap*)) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
8	Ne pas voir l'utilité	(vaccin* OR Immuniz* OR vaccine- preventable diseases) AND (breastfeeding OR immunity, maternally-acquired OR hygiene OR Sanitation OR drinking water OR diet OR Healthy lifestyle) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])

9	Communiquer avec un patient hésitant	((vaccin* OR immuniz*) AND (hesitanc* OR trust* OR distrust*) AND (communicat* OR intervention* OR information* OR relation*)) OR ((physician* OR caregiver* OR healthcare professionnal*) AND relation* AND (trust* OR distrust*)) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
10	Les fausses contre-indications	((vaccin* OR immuniz*) AND (contraindication* OR adverse effects OR safety) AND (pregnant women OR pregnancy OR gestation OR fever OR infection*)) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
11	Immunité naturelle	(hypersensitivity OR allerg* OR asthma OR hay fever OR atopic OR hygiene hypothes*) AND ((vaccin* OR immuniz*) AND (natural immunity OR naturally acquired immunity OR naturally induced immunity) AND (vaccine immunity OR vaccine induced immunity OR

		vaccine acquired immunity) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
12	Informations contradictoires	(vaccin* OR immuniz*) AND (information OR internet OR World Wide Web OR media OR social media OR family) AND (anti- vaccination movement OR impact OR quality OR reliability) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
13	Peur des composants des vaccins	(thiomersal OR thimerosal OR mercury OR ingredients OR components OR formaldehyde OR preservatives OR excipients OR stabilizers) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (adverse effects OR side effects OR toxicity OR cancer OR neoplasms) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
14	La politique vaccinale	(vaccin* OR immuniz*) AND (program* OR decision* OR polic* OR schedule* OR mandat* OR law*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq

		OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
15	Méthodes de surveillance / sécurité des vaccins	(vaccin* OR immuniz*) AND (safety OR hazard) AND (monitoring OR surveillance* OR drug postmarketing OR approval OR Pharmacovigilance* OR reporting systems OR evaluation* OR batch release OR risk management plan OR Eudravigilance OR Vigibase OR GACVS) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
16	Les adjuvants	(Adjuvant* OR immunoadjuvant* OR Immunopotentiator* OR Immunostimulant* OR Immunoactivator* OR Aluminum* OR Alum OR AS01 OR AS02 OR AS03 OR AS04 OR MF59) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (Safety OR Toxicity OR Adverse effects OR Side effects OR adverse reactions OR autoimmunit* OR macrophagic myofasciitis OR narcoleps* OR autism*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])

17	La difficulté à avoir un rendez-vous	(vaccin* OR immuniz*) AND (efficacy OR impact OR effectiveness) AND (delay* OR missed opportunit* OR barrier* OR access* OR uptake*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
18	Anaphylaxie et vaccination	(vaccin* OR Immuniz*) AND (anaphyla* OR allerg*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
19	Surcharge du système immunitaire et vaccination	(vaccin* OR immuniz*) AND (immune system* OR immune) AND (overload* OR waeken* OR overwhelm*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
20	Autisme et vaccination	(vaccin* OR immuniz* OR measles* OR MMR* OR thimerosal* OR (vaccin* AND (combin* OR multiple OR immune overload))) AND (autism* OR autistic* OR kanner*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])

21	Le problème des ruptures de stock	(vaccin* OR Immuniz*) AND (shortage* OR stock* OR supply) AND (autism* OR autistic* OR kanner*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
22	Lobby pharmaceutique et conflits d'intérêts des experts	(vaccin* OR immuniz* OR biomedical* OR physician* OR research*) AND ((interest AND conflict*) OR lobby* OR interaction* OR relation*) AND (pharmaceutic* OR industr*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
23	Immunité de groupe	(Herd immunity OR immunity, Herd OR herd protection OR indirect efficacy OR indirect protection) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
24	Syndrome de Guillain-barré	(vaccin* OR immuniz*) AND (guillain barré OR guillain barré syndrome OR gbs OR acute autoimmune neuropath*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR

		rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
25	Syndrome de mort subite du nourrisson	(vaccin* OR immuniz* OR hexavalent vaccine) AND (sudden infant death OR sudden infant death syndrome OR sudden unexpected infant death OR cot death OR crib death OR SID OR SIDS OR SUDI OR SUID) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
26	Les effets indésirables en général	((adverse OR side) AND (effect OR reaction OR events) OR safety OR tolerability) AND (vaccin* OR immuniz*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
27	Diabète de type 1 et vaccination	(vaccin* OR immuniz*) AND diabet* AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
28	Sclérose en plaques et vaccination	(vaccin* OR immuniz* OR hepatit* OR HBV) AND (multiple sclerosis OR MS) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1

		OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
29	Coût des vaccins	(vaccin* OR immuniz*) AND (cost analysis OR cost* OR cost analyse*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])
30	Coût de la politique vaccinale	(immunization schedules OR schedule* OR immunization* OR mass immunization* OR mass vaccination*) AND (cost analysis OR cost* OR cost analyse*) AND (rotarix OR RIX4414 OR Rotateq OR rotavirus type G1 OR rotavirus type G2 OR rotavirus type G3 OR rotavirus type G4 OR rotavirus type P1A [8])

Annexe 2 : Tableau de triangulation (exemples)

Selection et description articles N°frein		XLSX	Partager					
Fichier		Édition	Affichage	Insertion	Format	Données	Outils	Aide
A1:B1	fx: Date de la recherche et dernier article de la liste							
1		G	Articles sur abstract				H	
2	Vic						Jo	
3	24/40							après triangulation
4	1: Vetter V, Gardner RC, Debrus S, Benninghoff B, Pereira P. Established and new rotavirus vaccines: a comprehensive review for healthcare professionals. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2022 Dec 31;18(1):1870395. doi: 10.1080/21645515.2020.1870395. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33605839; PMCID: PMC8920198. Hors sujet		1: Vetter V, Gardner RC, Debrus S, Benninghoff B, Pereira P. Established and new rotavirus vaccines: a comprehensive review for healthcare professionals. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2022 Dec 31;18(1):1870395. doi: 10.1080/21645515.2020.1870395. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33605839; PMCID: PMC8920198. Hors sujet					2: Bergman H, Henschke N, Hung Weiser K. Vaccines for preventing Database Syst Rev. 2021 Nov 17;17(1):e204521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub6. PMID: 34788488; PMCID: PMC8597890.
5	2: Bergman H, Henschke N, Hungerford D, Pitlan F, Ndowardwe D, Cunliffe N, Soares-Weiser K. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 17;17(1):e204521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub6. PMID: 34788488; PMCID: PMC8597890.		2: Bergman H, Henschke N, Hungerford D, Pitlan F, Ndowardwe D, Cunliffe N, Soares-Weiser K. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 17;17(1):e204521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub6. PMID: 34788488; PMCID: PMC8597890.					3: Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX. Rotavirus Vaccines With Reductio Younger Than 5 Years: A Systems Clinical Trials and Observational S 1;17(7):e210347. doi: 10.1001/ja 33970192; PMCID: PMC8111566.
6	3: Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, Xu HG. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. <i>JAMA Pediatr</i> . 2021 Jul 1;175(7):e210347. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0347. Epub 2021 Jul 6. PMID: 33970192; PMCID: PMC8111566.		3: Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, Xu HG. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. <i>JAMA Pediatr</i> . 2021 Jul 1;175(7):e210347. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0347. Epub 2021 Jul 6. PMID: 33970192; PMCID: PMC8111566.					4: Skansberg A, Sauer M, Tan M, rotavirus vaccines ROTASIL, ROTAVAC, ROTAVAC, and Rotavir-M1. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2021 Apr 3;17(4):1223-1234. doi: 10.1080/21645515.2020.1804245. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392.
7	4: Skansberg A, Sauer M, Tan M, Santosham M, Jennings MC. Product review of the rotavirus vaccines ROTASIL, ROTAVAC, and Rotavir-M1. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2021 Apr 3;17(4):1223-1234. doi: 10.1080/21645515.2020.1804245. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392.		4: Skansberg A, Sauer M, Tan M, Santosham M, Jennings MC. Product review of the rotavirus vaccines ROTASIL, ROTAVAC, and Rotavir-M1. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2021 Apr 3;17(4):1223-1234. doi: 10.1080/21645515.2020.1804245. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392.					5: Pereira P, Vetter V, Staendaert B, Benninghoff B. Fifteen years of experience with the oral live-attenuated human rotavirus vaccine: reflections on lessons learned. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2020 Aug;19(8):755-769. doi: 10.1080/13693433.2020.1762033. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32663230; PMCID: PMC8018392.
8	5: Pereira P, Vetter V, Staendaert B, Benninghoff B. Fifteen years of experience with the oral live-attenuated human rotavirus vaccine: reflections on lessons learned. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2020 Aug;19(8):755-769. doi: 10.1080/13693433.2020.1762033. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32663230; PMCID: PMC8018392.		5: Pereira P, Vetter V, Staendaert B, Benninghoff B. Fifteen years of experience with the oral live-attenuated human rotavirus vaccine: reflections on lessons learned. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2020 Aug;19(8):755-769. doi: 10.1080/13693433.2020.1762033. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32663230; PMCID: PMC8018392.					6: Soares-Weiser K, Bergman H, H preventing rotavirus diarrhoea: var 2019 Oct 28;2019(10):CD008521. Cochrane Database Syst Rev. 202 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392. DOUBLE 2
9	6: Soares-Weiser K, Bergman H, H preventing rotavirus diarrhoea: var 2019 Oct 28;2019(10):CD008521. Cochrane Database Syst Rev. 202 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392. DOUBLE 2		6: Soares-Weiser K, Bergman H, H preventing rotavirus diarrhoea: var 2019 Oct 28;2019(10):CD008521. Cochrane Database Syst Rev. 202 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392. DOUBLE 2					7: Soares-Weiser K, Bergman H, H preventing rotavirus diarrhoea: var 2019 Oct 28;2019(10):CD008521. Cochrane Database Syst Rev. 202 29. PMID: 33121329; PMCID: PMC8018392. DOUBLE 2

Annexe 3 : Échelle AMSTAR 2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
As for Partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)		
For Yes, should also have (all the following): <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where appropriate, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review		
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies <input type="checkbox"/> achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes: For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review		
For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study		
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (all the following): <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs		
For Yes, should also have ALL the following: <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up		
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs For Partial Yes, must have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> uncontrolled allocation, and <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)		
For Yes, must also have assessed RoB from: <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, and <input type="checkbox"/> selection of the reported results from among multiple measurements or analyses of a specified outcome		
NRSI For Partial Yes, must have assessed RoB: <input type="checkbox"/> from confounding, and <input type="checkbox"/> from selection bias		
For Yes, must also have assessed RoB: <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposure and outcomes, and <input type="checkbox"/> selection of the reported results from among multiple measurements or analyses of a specified outcome		
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes: <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		
RCTs For Yes: <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity		
NRSI For Yes: <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> AND they used a statistically combined effect estimates from NRSI that adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review		
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?		
For Yes: <input type="checkbox"/> selected only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.		
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?		
For Yes: <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results		
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?		
For Yes: <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review		
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?		
For Yes: <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?		
For Yes: <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest		

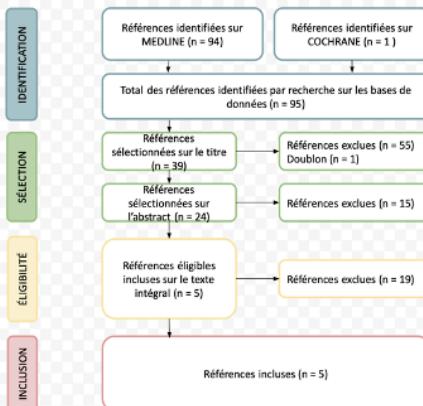
To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Annexe 4 : Liste des revues incluses

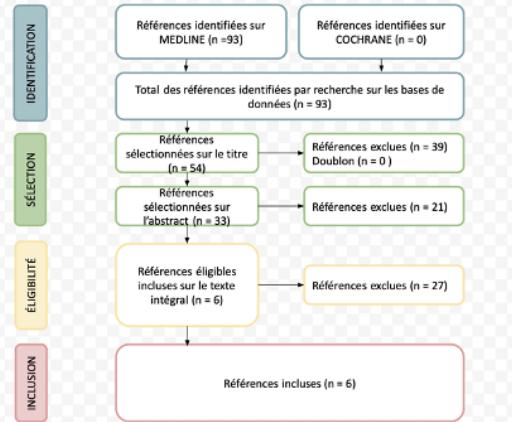
N° article	Nom de l'article
1	Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Bergman H, Henschke N, Hungerford D, Pitman F, Ndwandwe D, Cunliffe N, Soares-Weiser K. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2021 Nov 17;11(11):CD008521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub6. PMID: 34788488 Free PMC article. <i>Review</i> .
2	Association of Rotavirus Vaccines <u>With</u> Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, Xu HG. <i>JAMA Pediatr</i> . 2021 Jul 1;175(7):e210347. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0347. Epub 2021 Jul 6. PMID: 33970192 Free PMC article.
3	Population effectiveness of the pentavalent and monovalent rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Hungerford D, Smith K, Tucker A, Iturriza-Gómez M, Vivancos R, McLeonard C, A Cunliffe N, French N. <i>BMC Infect Dis</i> . 2017 Aug 15;17(1):569. doi: 10.1186/s12879-017-2613-4. PMID: 28810833 Free PMC article.
4	Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. Karafyllakis E, Hassounah S, Atchison C. <i>Vaccine</i> . 2015 Apr 27;33(18):2097-107. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25795258 <i>Review</i> .
5	Rotavirus vaccines: an overview. Dennehy PH. <i>Clin Microbiol Rev</i> . 2008 Jan;21(1):198-208. doi: 10.1128/CMR.00029-07. PMID: 18202442 Free PMC article. <i>Review</i> .
6	Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. Plosker GL. <i>Drugs</i> . 2010 Jun 18;70(9):1165-88. doi: 10.2165/11205030-000000000-00000. PMID: 20518582.
7	Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. Kassim P, Eslick GD. <i>Vaccine</i> . 2017 Jul 24;35(33):4276-4286. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.064. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28648544.
8	Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. <i>Dtsch Arztebl Int</i> . 2017 Apr 14;114(15):255-262. doi: 10.3238/arztebl.2017.0255. PMID: 28468712; PMCID: PMC5424085.
9	Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2015 Jul;34(7):763-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000715. PMID: 26069948.
10	Association Between Rotavirus Vaccination and Risk of Intussusception Among Neonates and Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Lu HL, Ding Y, Goyal H, Xu HG. <i>JAMA Netw Open</i> . 2019 Oct 2;2(10):e1912458. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12458. PMID: 31584679; PMCID: PMC6784808.

Annexe 5 : Diagrammes de flux

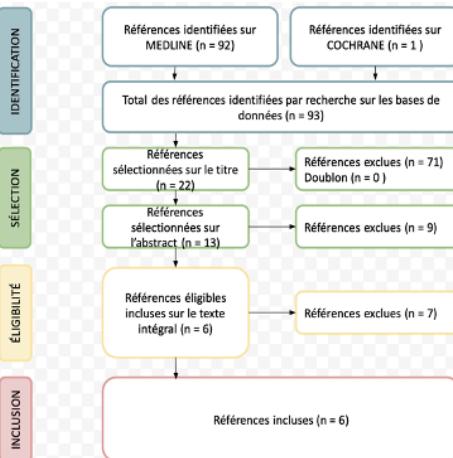
Frein 1



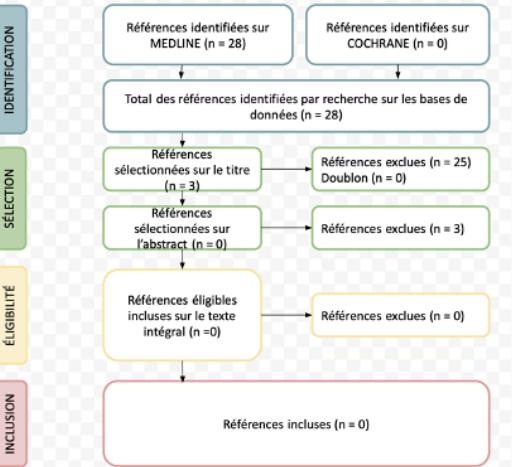
Frein 2



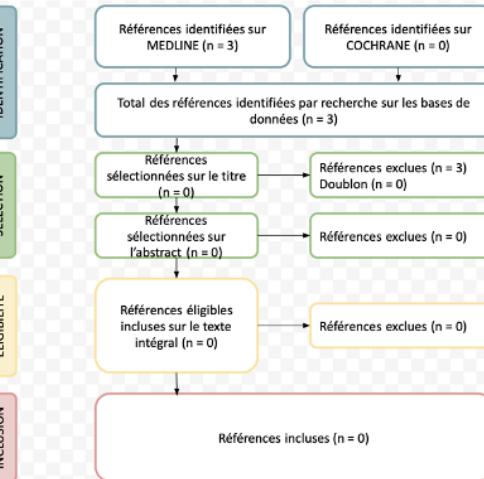
Frein 3



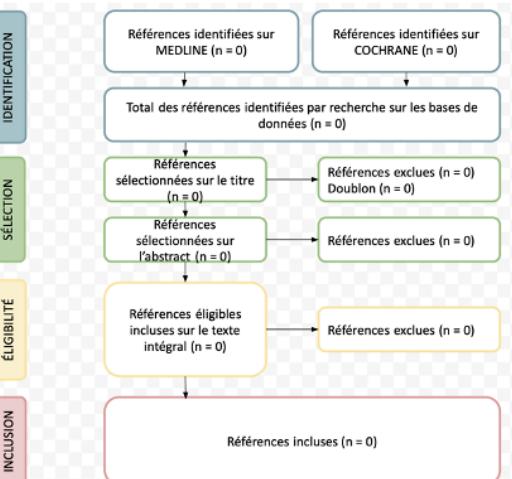
Frein 4



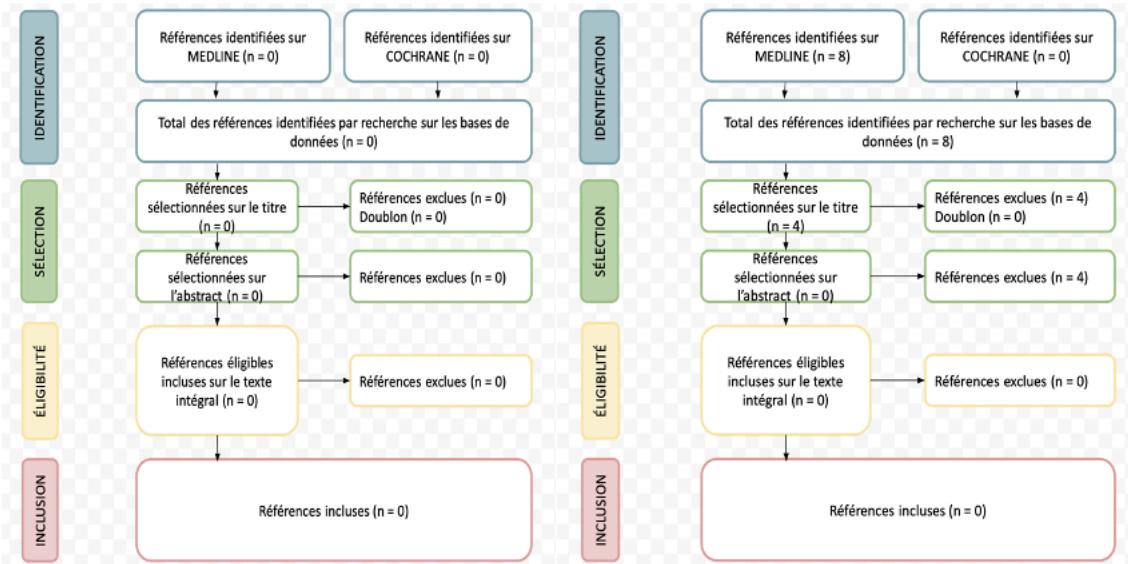
Frein 5



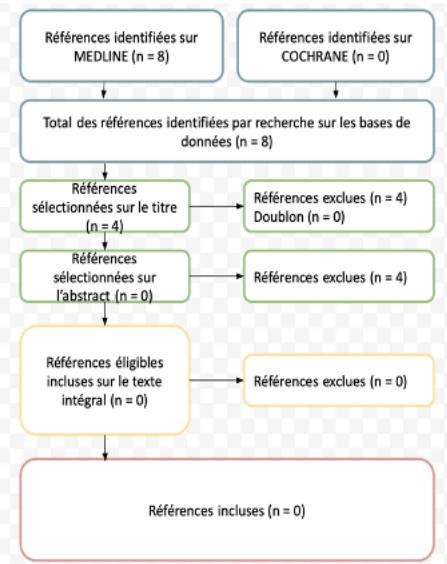
Frein 6



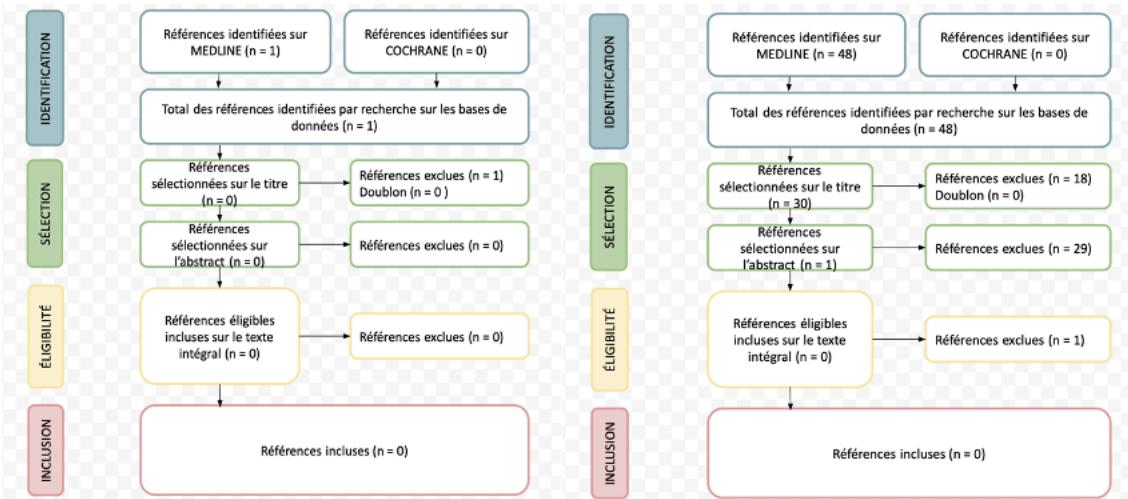
Frein 7



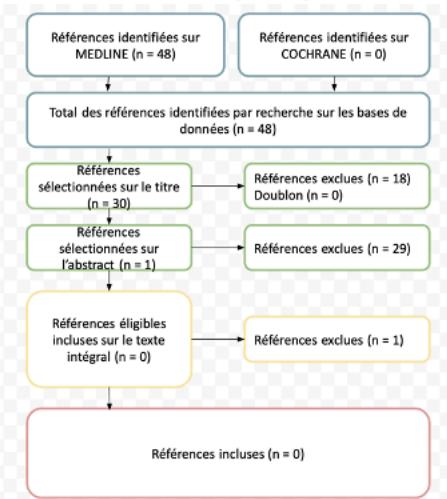
Frein 8



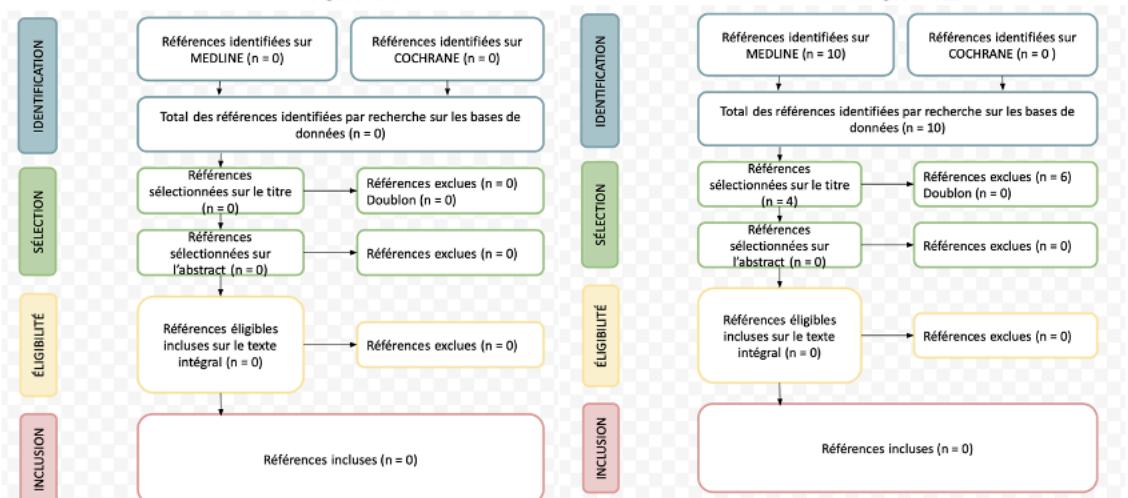
Frein 9



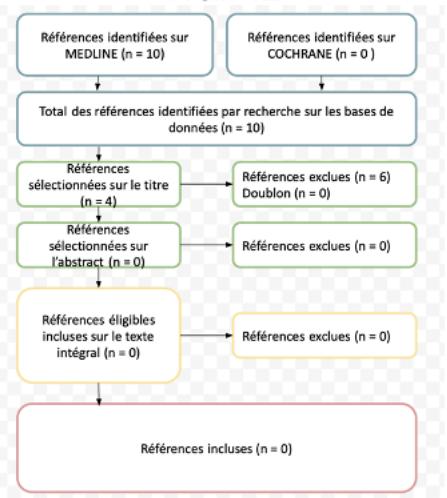
Frein 10



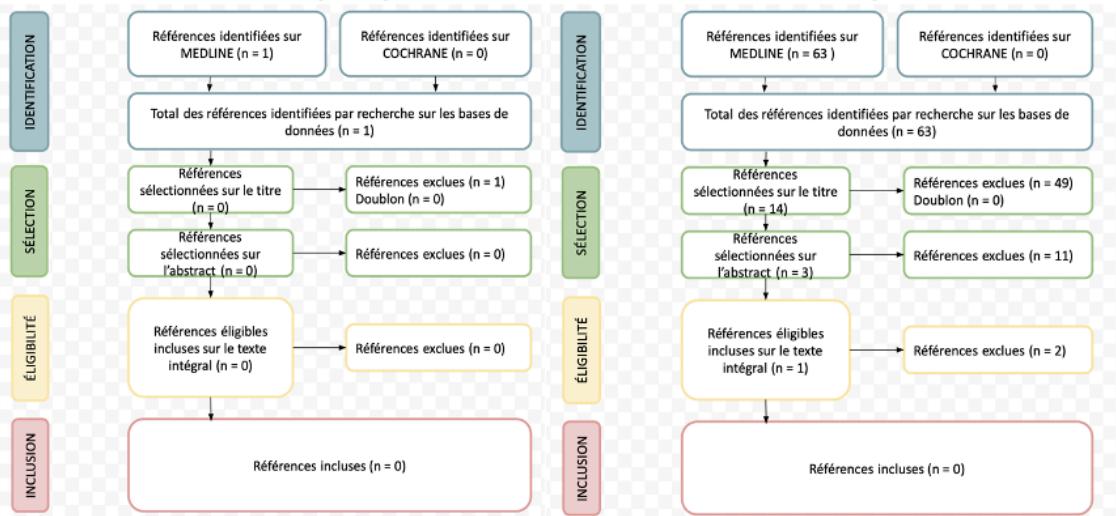
Frein 11



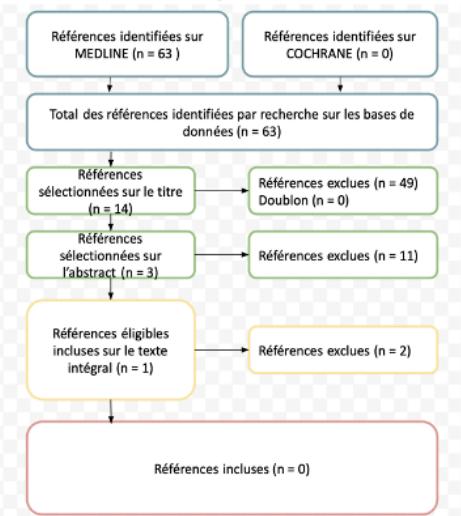
Frein 12



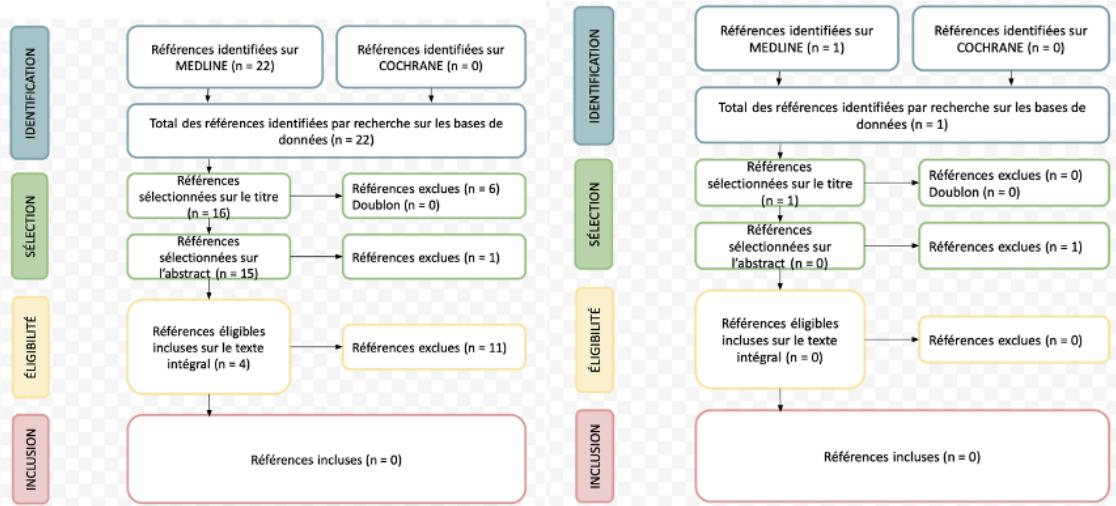
Frein 13



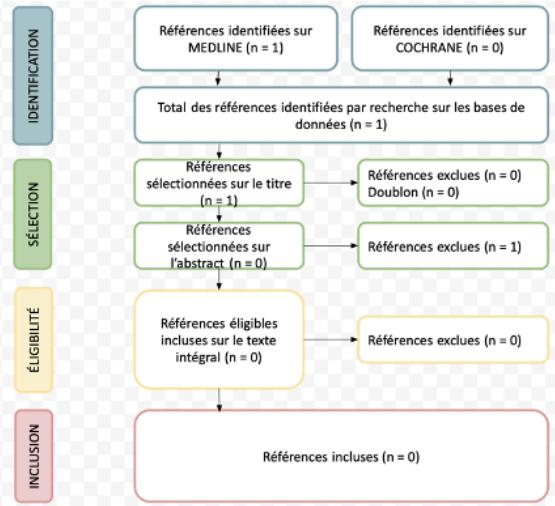
Frein 14



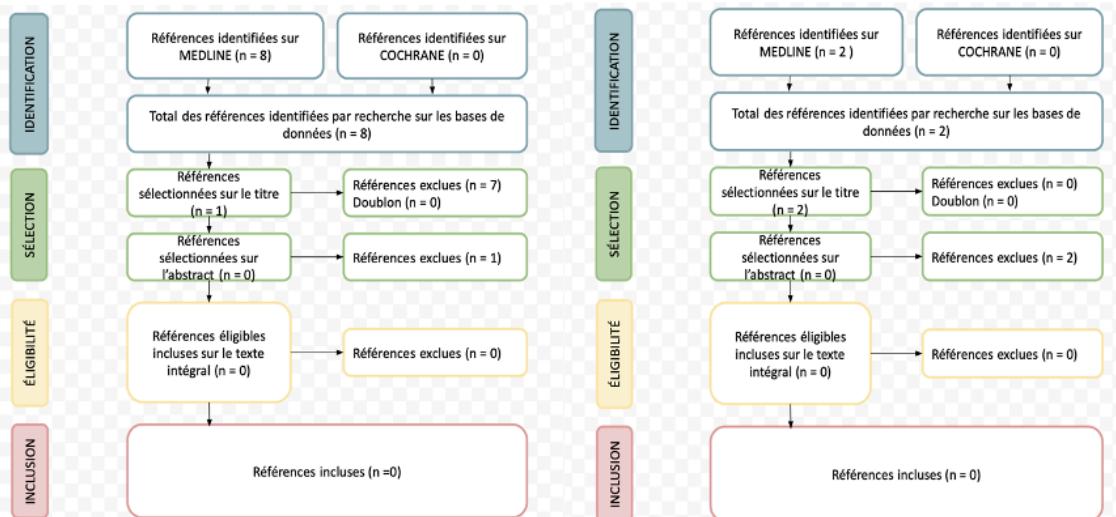
Frein 15



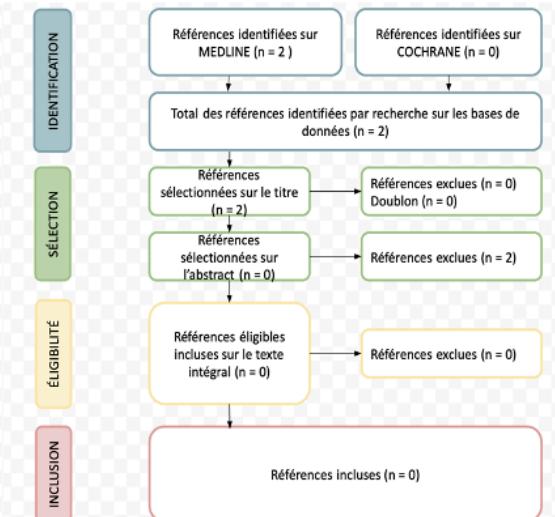
Frein 16

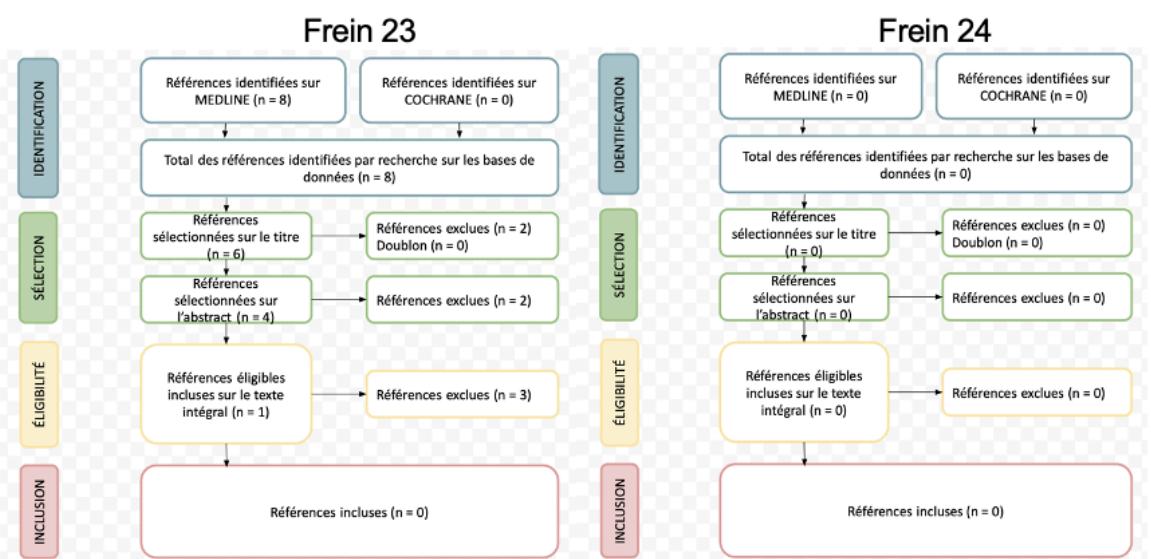
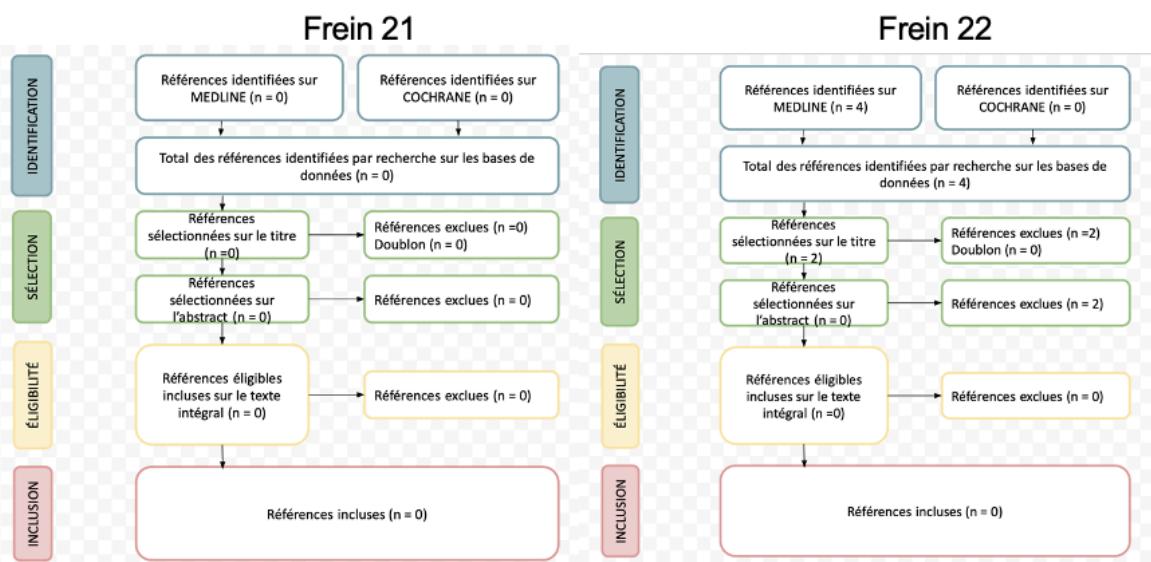
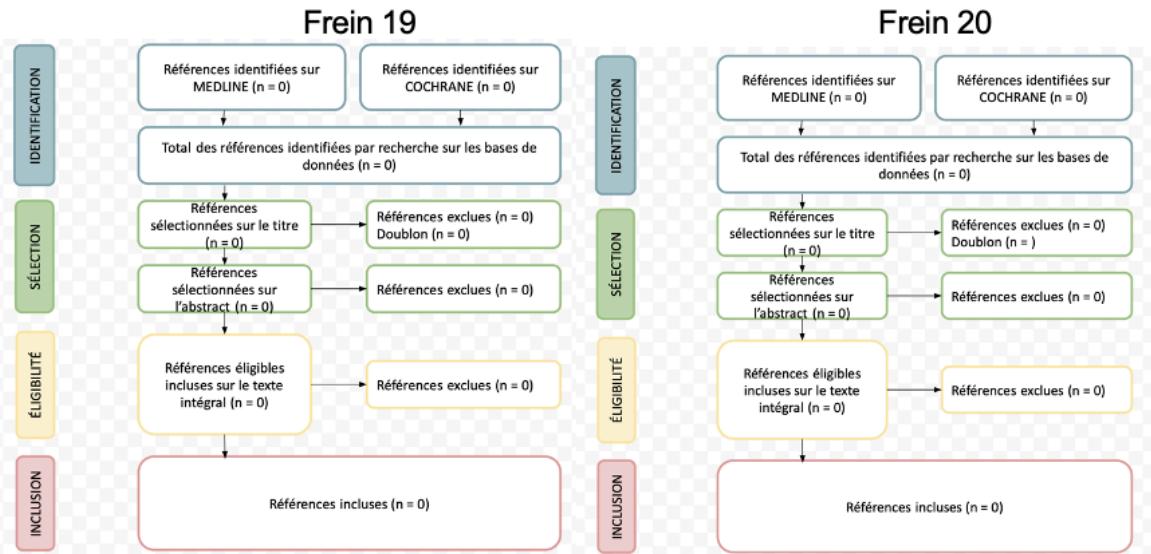


Frein 17

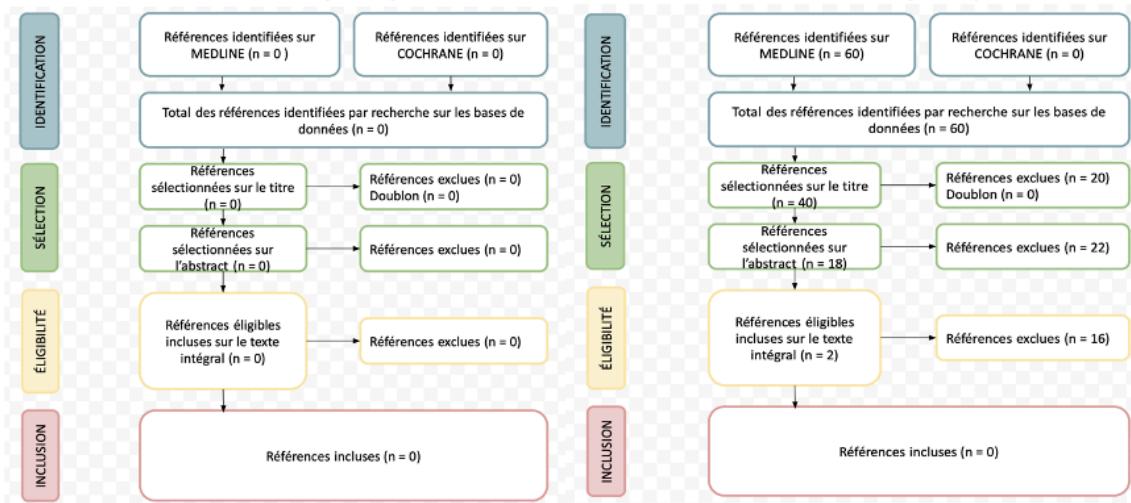


Frein 18

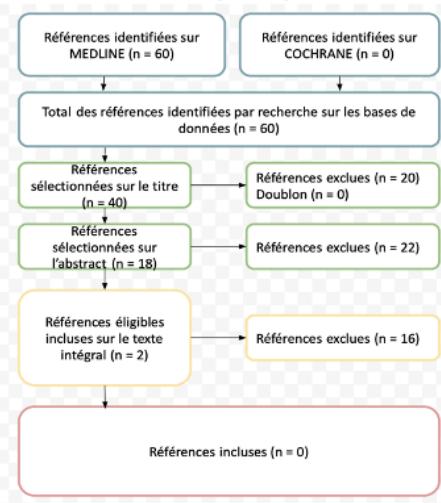




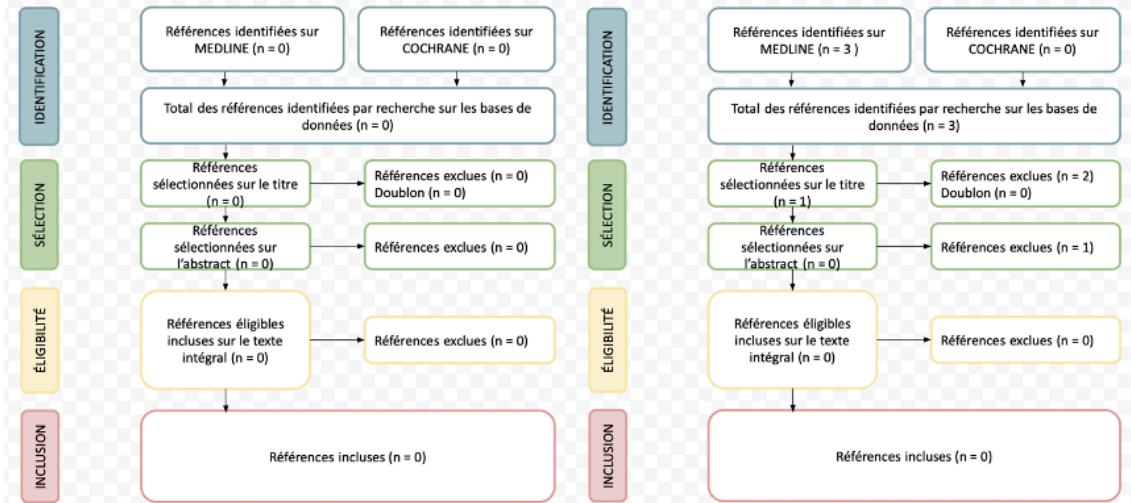
Frein 25



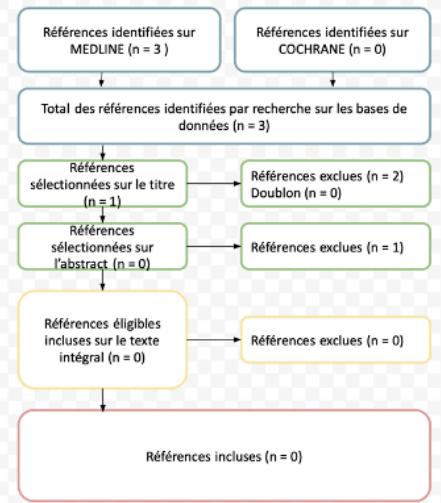
Frein 26



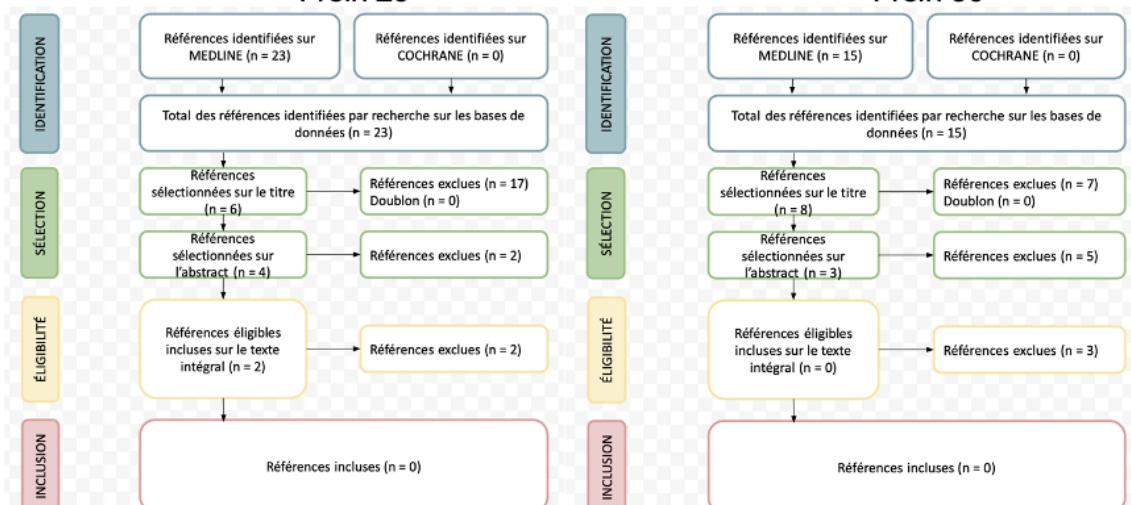
Frein 27



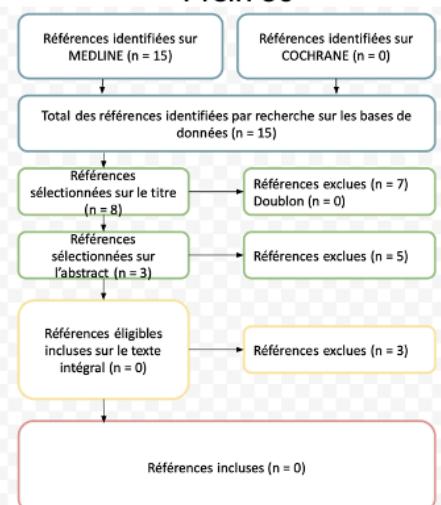
Frein 28



Frein 29



Frein 30



Annexe 6 : Échelles PRISMA 2020 des différentes revues

Revue 1

Topic	Item #	Checklist item	Where item is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	page 23
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 23
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	page 23
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	pages 69-179
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	pages 183-274
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	non
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	non
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	page 44
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	page 44
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 45
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	non
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	non
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	page 45
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	non
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	non
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	page 22
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	pages 24, 25, 26
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	non
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			b
Title	1	Identify the report as a systematic review.	non
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 20
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 20
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 21
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 21
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	page 21
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 21
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 21
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	page 22
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 21/22
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	page 22
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	non
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	non
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 22
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	page 22
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	page 23
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	page 22

Revue 2

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			b
Title	1	Identify the report as a systematic review.	oui
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 2
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 2
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	non
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 2
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 2
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	non
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	non
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	page 2
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	page 2
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 2
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	non
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	page 2
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	non
Topic	Item #		is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	page 3
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 3
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	page 2
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	non
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	page 3
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	non
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	oui
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 6
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	page 9
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	page 9
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	page 9
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	page 9
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	non
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	page 9
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	page 9
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	page 9

Revue 3

Section and Topic	Item #	Checklist item	where item is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	non
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 4
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	pages 5-9
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	non
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	pages 5-9
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	page 10
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	pages 10, 11, 12, 15
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	page 11
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 17
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	non
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	non
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	non
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	page 1
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	page 1
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	page 18
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	page 18
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	page 1
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			b
Title	1	Identify the report as a systematic review.	page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 2
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 2
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	page 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 2
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 3
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	page 5
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	non
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	non
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 3
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	page 3
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	page 3
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	non

Revue 4

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE			b
Title	1	Identify the report as a systematic review.	non
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	2097
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	2097
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	2098
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	2098
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	2098
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	2098
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	2098
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	non
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	non
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	2098
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	non
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	non
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	non
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	non
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	non
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	non
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	2098
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	2099
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	non
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	non
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	2101
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	non
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	2105
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	non
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	non
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	2106
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	2097
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	2097
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	2106
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	2106
Availability of data, code and	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	non

Revue 7

Topic	Item #	Checklist item	Where item is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	non
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 4278
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	page 4279
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	page 4279/4280
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	non
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	page 4279
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	non
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 4280
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	page 4284
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	page 4284
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	page 4285
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	page 4276
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	non
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	non
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	non
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	non
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			b
Title	1	Identify the report as a systematic review.	page 4276
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 4276
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 4277
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 4277
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 4277
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	page 4277
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 4277
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 4277
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 4277
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	page 4278
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	page 4277
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	page 4277
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 4278
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	page 4278
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	page 4277

Revue 8

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	non
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 256
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	page 256
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	page 257
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	non
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	page 258-259
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	page 258-259
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	non
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 259
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	non
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	non
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	page 260
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	page 255
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	non
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	non
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	page 260
Availability of data, code and software	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	non
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	page 255
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 255
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 256
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 256
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 256
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	page 256
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 256
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 256
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 256
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	page 256
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	page 256
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	non
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 256
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	page 256
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	non
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	non

Revue 9

Topic	m #	Checklist item	Where item is reported
assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	non
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 764
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	page 764
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	non
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	page 765
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	page 765
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	page 765
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 766
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	non
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	page 766
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	non
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	page 763
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	non
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	non
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	non
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other material used in the review.	non
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			b
Title	1	Identify the report as a systematic review.	page 763
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 763
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 763
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 764
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 764
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	non
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 764
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 764
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	non
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	page 764
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	page 764
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	non
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 764
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	page 764
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	page 764
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	non

Revue 10

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	non
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	page 2
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	page 2
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	page 2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	page 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 2
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	page 3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	non
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	non
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	non
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	non
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	page 3
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	non
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	non
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	page 4
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	page 4
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	page 4
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	non
ASSESSMENT			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	non
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	page 3-4
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	non
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	page 4
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	page 4
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	page 5-6
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	non
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	page 7
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	non
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	non
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	non
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	non
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	page 9
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	page 9
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	page 9
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	non
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	page 1
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	page 1
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	non
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	non
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	non
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	page 1

Annexe 7 : Synthèses narratives « Efficacité vaccinale »

DONNÉES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La revue systématique de Bergman H publiée en novembre 2021 évalue l'efficacité et l'innocuité des vaccins contre les rotavirus.^[1]

- Rotarix
 - Il y a une réduction du nombre de cas de diarrhée sévère à rotavirus de 93 % après un an (RR 0,07, IC à 95 % 0,03 à 0,18 ; 14 976 participants, 4 essais), de 87 % au cours de la deuxième année de vie (RR 0,13, IC à 95 % 0,08 à 0,20 ; 14 808 participants, 4 essais) et de 90 % après deux ans (RR 0,10, IC à 95 % 0,07 à 0,14 ; 18 145 participants, 6 essais).
 - Il y avait peu ou pas de différence entre les enfants vaccinés par Rotarix et ceux non vaccinés en ce qui concerne le risque d'événements indésirables graves (RR 0,89, IC à 95 % 0,72 à 1,10 ; 18 971 participants, 12 essais).
- Rotateq :
 - Il y a une réduction du nombre de cas de diarrhée à rotavirus sévère de 97 % en un an (RR 0,03, IC à 95 % 0,01 à 0,11 ; 7688 participants, 5 essais), de 91 % au cours de la deuxième année de vie (RR 0,09, IC à 95 % de 0,02 à 0,33 ; 2596 participants, 2 essais) et de 96 % en deux ans (RR 0,04, IC à 95 % 0,01 à 0,11 ; 5442 participants, 2 essais).
 - Il y avait peu ou pas de différence entre les enfants vaccinés par Rotateq et ceux non vaccinés en ce qui concerne le risque d'événements indésirables graves (RR 0,92, IC à 95 % 0,84 à 1,01 ; 70 690 participants, 5 essais).

La revue systématique et la méta analyse de Zi-Wei Sun publiée en juillet 2021 évalue le bénéfice comparatif, le risque et l'immunogénicité de différents vaccins contre les rotavirus.^[2]

- Au cours de la première année de suivi, plus d'enfants dans les groupes placebo ont développé des gastroentérites à rotavirus par rapport aux enfants vaccinés avec une dose complète de Rotarix (RR 0,316 [IC à 95 %, 0,224-0,345]) ou de Rotateq (RR 0,350 [IC à 95 %, 0,275-0,445]).
- Au cours de la deuxième année de suivi la protection vaccinale contre la gastroentérite était plus faible (Rotarix : RR 0,494 [IC à 95 %, 0,255-0,955] ; Rotateq : RR 0,622 [IC à 95 %, 0,388-0,996]) contre la première année de suivi Rotarix: RR 0,297 [IC à 95 %, 0,207-0,425] ; Rotateq: RR 0,344 [IC à 95 %, 0,271-0,436]).
- Les vaccins contre les rotavirus ont démontré une meilleure protection contre la gastroentérite à rotavirus sévère, mais moins contre la gastroentérite grave de toutes causes.
- Les études ont signalé chez les enfants vaccinés avec trois doses de Rotateq un risque plus faible (non significatif) d'hospitalisation que ceux vaccinés avec une dose. Le risque est similaire entre la deuxième dose et la troisième dose. Lorsqu'elles ont été stratifiées par la classification de la Banque mondiale, aucune différence significative dans la protection vaccinale entre trois doses, deux doses et une dose de Rotateq n'a été observée. Le Rotarix à deux doses a montré une association plus forte avec une réduction du risque d'hospitalisation par gastroentérite à rotavirus qu'une seule dose (OR 0,347 [IC à 95 %, 0,279-0,432] vs 0,561 [IC à 95 %, 0,493-0,639] ; P < 0,001).
- Elle a 36 essais cliniques randomisés, 4 études cas-témoins, et 2 études de cohorte évaluant l'innocuité des vaccins contre les rotavirus. L'incidence des événements indésirables graves dans le groupe vaccinal était similaire à celle du groupe placebo.

La revue systématique et la méta analyse de Daniel Hungerford publiée en août 2017 évalue l'efficacité de la population de Rotarix et de Rotateq contre la gastroentérite à rotavirus.^[3]

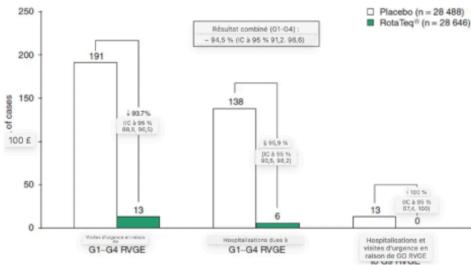
- Elle montre une efficacité du vaccin groupé pour la dose complète (81 % d'efficacité vaccinale ; IC à 95 % 75 à 86 %, p<0,001) était supérieure à celle de la dose partielle (62 % d'efficacité vaccinale ; IC à 95 % 55-69 %, p<0,001).
- L'efficacité du vaccin contre les hospitalisations de gastroentérite à rotavirus dans les pays à revenu élevé est de 89 % (IC à 95 % 84-92 %).
- Concernant les consultations en ambulatoire, une analyse stratifiée a montré une efficacité vaccinale significative de 40 % (IC à 95 % 13 à 58 %, p=0,008) pour les études menées dans des pays à revenu élevé.

La revue systématique de Emilie Karafillakis publiée en avril 2015 examine l'efficacité et l'impact des vaccins contre les rotavirus.^[4]

- L'efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour gastroentérite par rotavirus pour le Rotarix a été de 90 % (IC à 95 % de 81 à 95 %) à 97,5 % (IC à 95 % de 81,5 à 99,6 %) tandis que pour le Rotateq a été de 92,9 % (IC à 95 % 70 à 98,3 %) à 95 % (IC à 95 % 63,1 à 99,3 %).
- Quatre études ont examiné l'efficacité vaccinale contre les visites ambulatoires de gastroentérite aiguë à rotavirus. L'efficacité vaccinale pour au moins une dose de vaccin était de 50,1 % (IC à 95 % 47,5-52,6 %) à 83,5 % (IC à 95 % 25,4 à 96,3). L'efficacité vaccinale chez les enfants entièrement vaccinés était de 68 % (IC à 95 % 61 à 71 %) à 75 % (IC à 95 % 62 à 83 %).
- Les deux études qui ont comparé le nombre de doses de vaccin administrées ont révélé une efficacité très similaire chez les enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin et les enfants ayant terminé leur vaccin.
- L'étude en Navarre, en Espagne, a comparé l'efficacité vaccinale pour le Rotarix et le Rotateq et a trouvé des résultats très similaires pour les deux vaccins : 76 % (IC à 95 % 63 à 85 %) pour le Rotarix et 80 % (IC à 95 % 69 à 87 %) pour le Rotateq, pour au moins une dose de vaccin et 75 % (IC à 95 % 60 à 85 %) pour le Rotarix et 81 % (IC à 95 % 68 à 89 %) pour le Rotateq pour la vaccination complète.

Dans les pays d'Europe où la vaccination universelle contre les rotavirus a été mise en œuvre, les études résumées dans cette revue ont estimé une réduction de 65 à 84 % des hospitalisations contre les rotavirus chez les enfants admissibles au vaccin après l'introduction du vaccin.

Fig. 1
De : **Vaccin pentavalent contre le rotavirus (RotaTeq®)**



- Son efficacité de 74,0 % (IC à 95 % 66,8, 79,9) contre la gastroentérite du rotavirus G1-G4 de toute gravité pour la première saison complète du rotavirus après la vaccination.
- Rotateq a été associé à une réduction de 86,0 % (IC à 95 % 73,9, 92,5) des visites en ambulatoire ou en clinique pour la gastroentérite à rotavirus G1-G4.
- Les hospitalisations et les visites aux urgences associées à une gastroentérite à rotavirus causée par les sérotypes G1-G4 ont également été réduites de 94,7 %.

La revue systématique de Penelope H. Dennehy publiée en janvier 2008 étudie l'efficacité des vaccins contre les rotavirus.^[5]

- Pour le vaccin Rotateq
 - L'efficacité de Rotateq contre la gastroentérite à rotavirus de toute gravité après la fin d'un schéma vaccinal complet soit trois doses était de 74%, et celle contre la gastro-entérite sévère à rotavirus était de 98 %.
 - Rotateq s'est également avéré très efficace pour prévenir la gastroentérite à rotavirus de toute gravité causée par le sérotype G1 prédominant (efficacité de 75 %) et le sérotype G2 (efficacité de 63 %).
 - Rotateq a réduit l'incidence des visites en ambulatoire de 86 %, des visites aux urgences de 94 % et des hospitalisations pour gastroentérite à rotavirus de 96 %. L'efficacité contre toutes les hospitalisations pour gastroentérite de toute étiologie était de 59 %.
 - L'efficacité de Rotateq au cours de la deuxième saison du rotavirus après l'immunisation était de 63 % contre la gastroentérite à rotavirus de toute gravité et de 88 % contre la gastroentérite sévère à rotavirus.
- Pour le vaccin Rotarix
 - Les résultats ont démontré un taux de protection de 85 % contre la gastroentérite à rotavirus sévère et une protection de 100 % contre les épisodes de gastroentérite à rotavirus déshydratante les plus sévères.
 - Le vaccin s'est également avéré très efficace pour prévenir la gastroentérite à rotavirus de toute gravité causée par le sérotype G1 prédominant (efficacité de 92 %) et les sérotypes G3, G4 ou G9 (88 %).
 - Dans cette étude, l'efficacité contre la gastroentérite à rotavirus de toute gravité était de 79 %, celle contre la maladie sévère à rotavirus était de 90 % et celle contre l'hospitalisation pour cause du rotavirus était de 96 %.

La revue systématique de Greg L. Plosker publiée en juin 2010 étudie le vaccin Rotateq en se basant sur les résultats d'une étude REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial).^[6]

- Les données d'immunogénicité ont montré que les taux de séroconversion pour les anticorps neutralisants de chaque sérototype dans le vaccin (G1, G2, G3, G4 et P1A8) étaient significativement plus élevés dans le groupe Rotateq que dans le groupe placebo.
- L'administration concomitante de divers autres vaccins de routine chez les enfants n'a pas affecté l'immunogénicité de Rotateq, et le vaccin contre les rotavirus n'a pas non plus affecté l'immunogénicité des autres vaccins.
- Le sérototype du rotavirus humain le plus fréquemment identifié était G1 (>80 % des cas dans les deux groupes), et Rotateq a été associé à une réduction de 95,1 % (IC à 95 % 91,6, 97,1) des hospitalisations et des visites aux urgences dans ce groupe de nourrissons.

Annexe 8 : Synthèses narratives « Invagination intestinale »

LES DONNÉES ISSUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

La revue systématique de Penelope H. Dennehy publiée en janvier 2008 étudie le risque d'invagination intestinale chez les vaccinés contre les rotavirus.^[1]

Le risque d'invagination a été évalué pendant 42 jours après chaque dose de vaccin dans l'essai de phase III.

- Six cas d'invagination ont été observés dans le groupe Rotateq, contre cinq cas d'invagination dans le groupe placebo (risque relatif ajusté en fonction de la multiplicité, 1,6).
- Parmi les vaccinés, il n'y a pas eu de cas confirmés d'invagination intestinale dans la période de 42 jours suivant la première dose.

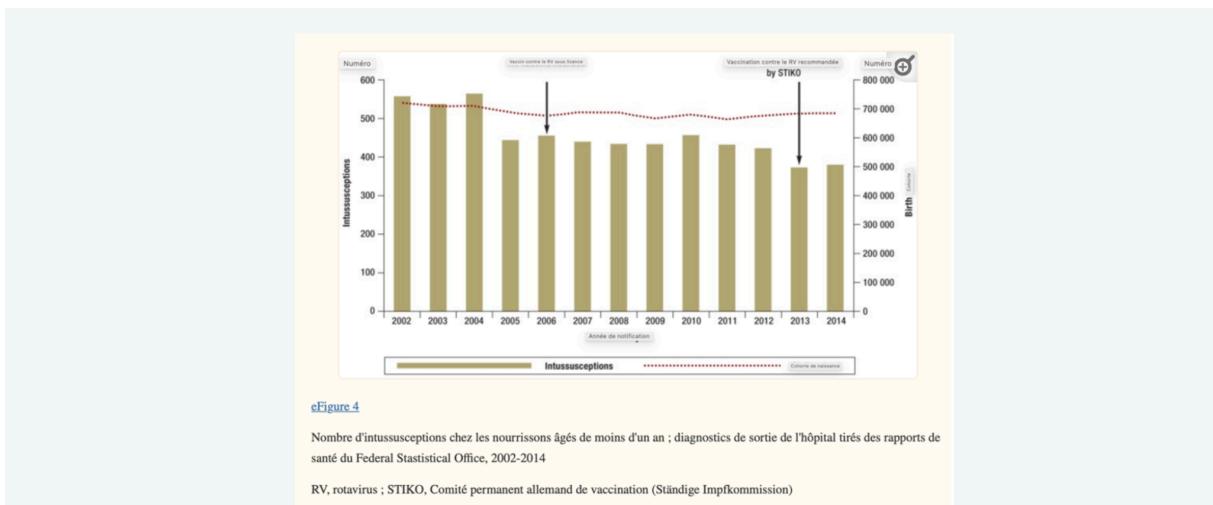
La méta-analyse de Priya Kassim publiée en juillet 2017 étudie le risque d'invagination intestinale après la vaccination contre les rotavirus. Elle est fondée sur des études de cohorte et des études cas-témoins.^[2]

- Étude cohorte
 - Après la première dose de vaccin, les données regroupées ont montré une augmentation statistiquement significative du risque d'invagination avec un RR de 3,71 (IC à 95 % : 1,08-12,69, p 0,04).
 - Après toutes les doses reçues, les données regroupées ont montré une augmentation statistiquement significative du risque d'invagination intestinale avec un RR de 3,47 (IC à 95 % : 1,23-9,78, p 0,02).
- Étude cas-témoins
 - Après la première dose, les données regroupées ont montré une augmentation statistiquement significative du risque d'invagination intestinale avec un OR de 8,45 (IC à 95 % : 4,08-17,50, valeur p 0,00).
 - Après toutes les doses reçues, les résultats globaux groupés ont montré un risque statistiquement significatif de développer une invagination intestinale avec un OR de 1,59 (IC à 95 % : 1,11 à 2,27, valeur p 0,01).

La revue systématique et la méta analyse de Koch J publiée en avril 2017 étudie le risque d'invagination intestinale après la vaccination contre les rotavirus.^[3]

- Elle démontre que le risque est plus important lors de la première dose :
 - Le RR 1 à 7 jours après la première dose de vaccin varie de 5,3 à 8,5 pour Rotarix et de 3,5 à 9,9 pour Rotateq.
 - Le RR 1 à 7 jours après la deuxième dose de vaccin varie de 1,29 à 3,50 pour Rotarix et de 1,40 à 2,81 pour Rotateq.
 - Le RR dans les 1 à 7 jours suivant la troisième dose de Rotateq varie de 0,75 à 1,74.
- Le risque d'invagination intestinale dépend de l'âge :
 - Après la première dose de vaccin, lorsqu'il est administré au bon moment (âge <3 mois), 1,7 [1,1 ; 2,7] des invaginations supplémentaires se produisent pour 100 000 nourrissons vaccinés, tandis que si l'administration est à l'âge de = 3 mois, 5,6 [4,3 ; 7,2] invaginations supplémentaires se produisent.
 - Après la deuxième dose, dans le groupe âgé de <3 mois, 0,25 [0,16 ; 0,4] invaginations supplémentaires se produisent pour 100 000 nourrissons vaccinés, tandis que dans le groupe = 3 mois, le chiffre est de 0,81 [0,63 ; 1,06].

L'auteur précise que le nombre de cas d'invagination intestinale n'a pas augmenté ni depuis l'homologation des vaccins en 2006 ni depuis l'entrée en vigueur de la recommandation de vaccination STIKO en 2013, alors que les taux de vaccination contre les rotavirus n'ont cessé d'augmenter depuis 2006. Cela démontre donc que l'augmentation du risque d'invagination au cours d'un court laps de temps après la vaccination n'a pas eu d'effet mesurable sur l'incidence de l'invagination intestinale chez les enfants en Allemagne.



La méta-analyse de Rosillon D publiée en juillet 2015 a pour but de fournir une estimation du risque relatif d'invagination au cours de la période de 7 jours suivant l'administration de Rotarix et de Rotateq. [4]

- L'estimation globale du risque relatif d'invagination au cours des 7 jours suivant la vaccination avec Rotarix était de 5,4 après la première dose et 1,8 après la deuxième dose.
- L'estimation globale du risque relatif d'invagination au cours des 7 jours suivant la vaccination avec Rotateq était de 5,5 après la première dose et 1,7 après la deuxième dose.
- La plupart des études n'a montré aucune preuve d'augmentation du risque après la période de 7 jours après la vaccination.

La revue systématique et la méta-analyse de Hai-Ling Lu publiée en octobre 2019 évalue l'association de la vaccination contre les rotavirus chez les nouveau-nés et les nourrissons présentant un risque d'invagination intestinale jusqu'à 2 ans après la vaccination. [5]

- Dans les 31 jours suivant la vaccination, 20 cas d'invagination intestinale ont été diagnostiqués, avec 11 cas (55 %) dans le groupe vaccinal et 9 cas (45 %) dans le groupe placebo ; Le RR de l'invagination s'est élevé à 0,85 à 3,15 parmi les 4 études qui ont signalé un risque d'invagination intestinale dans les 31 jours suivant la vaccination.
- En 1 an, 74 cas ont été signalés, avec 37 cas (50 %) dans le groupe vacciné et 37 cas (50 %) dans le groupe placebo ; le RR de l'invagination a été de 0,33 à 5,01 parmi 10 études qui ont rapporté un risque d'invagination intestinale à 1 an de la vaccination.
- En 2 ans, 59 cas ont été signalés, avec 29 cas (49 %) dans le groupe vaccinal et 30 cas (51 %) dans le groupe placebo ; Le RR de l'invagination s'est élevé à 0,67 à 2,00 parmi les 5 études qui ont signalé un risque d'invagination intestinale dans les 2 ans suivant la vaccination.

AUTEUR : Nom : Macalou

Prénom : Victoire

Date de soutenance : 17 octobre 2024

Titre de la thèse : Revue systématique de la littérature sur les freins à la vaccination contre les rotavirus de février 2006 à juin 2024

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : vaccination, patient, review

Résumé :

Introduction :

En 2019, le site VaccinClic a été créé afin de répondre aux freins à la vaccination des patients. Des nouvelles recommandations notamment la vaccination contre les rotavirus ont été publiées. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse.

Matériel et méthodes :

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant les bases de données Medline (moteur de recherche Pubmed) et Cochrane library. A partir d'équations de recherche, les revues ont été incluses selon différents critères. Une synthèse narrative a été écrite pour chaque étude sélectionnée.

Résultats :

Au total, 8 revues systématiques et 2 revues narratives soit 10 revues ont été incluses. L'ensemble des synthèses ont été introduites dans le site VaccinClic afin de le réactualiser.

Conclusion :

Devant l'ampleur de la désinformation, les patients sont de plus en plus hésitants. Le site VaccinClic est une aide pour les professionnels de santé afin de transmettre les explications avec des arguments prouvés scientifiquement.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur ROBINEAU Olivier

Assesseurs : Madame le Docteur LEGRAND Justine

Directeur de thèse : Madame le Professeur TILLY Anita