

# **VACCINATION SYSTÉMATIQUE CONTRE LES ROTAVIRUS DES NOURRISSONS ÂGÉS DE MOINS DE 6 MOIS**

## **Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations**

présenté aux séances du Comité technique des vaccinations du 20 mai 2010  
et de la Commission spécialisée maladies transmissibles du 28 mai 2010

**Mai 2010**

## SOMMAIRE

---

<b>Introduction</b>	3
<b>Lettre de mission</b>	4
<b>Composition et objectifs du groupe de travail</b>	6
<b>Contributions du groupe de travail</b>	
1 – Poids de l’infection à rotavirus en France : rappel et actualisation	7
2 - Mise en œuvre des préconisations du CSHPF	10
2-1 Actions pour améliorer la prise en charge des gastro-entérites aiguës chez le nourrisson et la diffusion des bonnes pratiques	
2-2 Autres actions	
2-3 Evaluation des actions nécessaires à la prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës	
3 - Epidémiologie des souches circulantes de rotavirus	14
4 – Efficacité des vaccins disponibles et impact de la vaccination généralisée	26
4-1 Rappel sur les vaccins disponibles	
4-2 Efficacité des vaccins	
4-2 Impact de la vaccination généralisée : études d’observation	
5 – Tolérance des vaccins	38
5-1 Historique du vaccin contre le rotavirus Rotashield®	
5-2 Résumé des plans de gestion des risques européens en cours	
5-3 Suivi post-AMM des invaginations intestinales aiguës	
5-4 Autres risques suivis	
5-5 Conclusions	
6 – Contamination virale des vaccins disponibles sur le marché	47
7 – Point sur les études coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus	49
6-1 Actualisation de l’étude réalisée en France	
6-2 Etudes coût-efficacité effectuées dans les autres pays d’Europe	
8 – Bilan des décisions des pays développés sur la vaccination contre le rotavirus	53
<b>Conclusions du groupe de travail</b>	54

## **INTRODUCTION**

En décembre 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) n'a pas recommandé la vaccination contre le rotavirus généralisée à l'ensemble des enfants âgés de moins de 6 mois, tout en prenant acte que le vaccin avait démontré une bonne efficacité à titre individuel.

Le CSHPF préconisait l'amélioration du mode de prise en charge des gastroentérites aiguës de l'enfant et demandait une réévaluation de cet avis après deux ans.

En décembre 2008, le Comité technique des vaccinations (CTV), dépendant du Haut conseil de la santé publique (qui a remplacé le CSHPF), par auto-saisine, a chargé un groupe de travail de réévaluer les recommandations vaccinales relatives à la vaccination contre les rotavirus.

Deux vaccins contre le rotavirus sont disponibles en France :

- Un monovalent ROTARIX®
- Un pentavalent ROTATEQ®.

# LETTRE DE MISSION



Haut Conseil de la santé publique

## Commission spécialisée maladies transmissibles Comité technique des vaccinations

Réf : D/08/581/DF/PD

Paris, le 12 décembre 2008

Dossier suivi par Paule Deutsch  
Coordonnatrice  
Tél. : 01 40 56 45 81  
Mél : paule.deutsch@sante.gouv.fr

U.U.P.J. : Autosaisine du Comité technique des vaccinations concernant la vaccination contre le rotavirus chez les enfants âgés de moins de 6 mois

Monsieur le Professeur,

Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi en date du 12 décembre 2008 concernant la vaccination contre le rotavirus chez les enfants âgés de moins de 6 mois.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, dans un avis en date du 22 septembre et du 5 décembre 2006, n'avait pas recommandé la vaccination contre le rotavirus généralisée à l'ensemble des enfants âgés de moins de six mois et demandé que cet avis soit réévalué après deux ans. Dans cet avis, le Conseil supérieur préconisait la mise en œuvre de mesures de prévention des gastroentérites aiguës : prises en charge optimale, recommandations de bonnes pratiques, information et sensibilisation des professionnels de santé, de la petite enfance ainsi que des parents.

La firme Sanofi Pasteur MSD productrice du vaccin ROTATEQ® a déposé un dossier décrivant les mesures mises en place pour répondre aux demandes du CSHPF dans son avis sus-cité, ainsi que l'actualisation des données de tolérance et les variations intégrées au RCP du vaccin depuis l'AMM. Un dossier complémentaire a été versé et consiste en un rapport intermédiaire de l'étude observationnelle postérieure à l'autorisation de mise sur le marché conduite par Merck aux Etats-Unis.

La firme productrice du vaccin ROTARIX®, GlaxoSmithKline a de son côté déposé auprès du Haut Conseil de santé publique un dossier en vue de cette réévaluation comprenant notamment des données actualisées sur la tolérance et l'efficacité de leur vaccin ainsi que des nouvelles données épidémiologiques et médico-économiques.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de réévaluer cet avis :

- d'une part, en étudiant les nouvelles données épidémiologiques et pharmacologiques notamment sur l'efficacité, la tolérance et l'impact des vaccins contre le rotavirus ;
- d'autre part, de procéder à une nouvelle analyse du rapport coût-efficacité.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. En accord avec le secrétariat général du HCSP, le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Annette COLONNIER, chargée de mission au bureau « risques infectieux et politique vaccinale » de la direction générale de la santé.

Le rapport du groupe de travail, assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devra me parvenir pour le 30 mai 2009.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » pour être validés par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Daniel FLORET  
Président du Comité technique des vaccinations

Monsieur le Pr Jean-Marc GARNIER  
Hôpital Nord  
Service de Pédiatrie et de Néonatalogie  
Pavillon Mère-Enfants  
Boulevard Pierre Dramard  
13915 MARSEILLE cedex 20

## **COMPOSITION ET OBJECTIFS DU GROUPE DE TRAVAIL**

### **Membres du groupe**

J.-M. GARNIER, pédiatre hospitalier, Président et rapporteur du groupe de travail

A. COLONNIER, médecin de sante publique, DGS –RI1

G. GERNIGON, pharmacienne, DGS - PP2

L. GAMBOTTI, médecin de santé publique, CTV/ HCSP

J. GAUDELUS, pédiatre hospitalier, CTV/ HCSP

A. JACQUET, pharmacien, Afssaps

D. LEVY-BRUHL, médecin épidémiologiste, InVS, CTV/HCSP

I. MORER, médecin, Afssaps, CTV/ HCSP

N. PAREZ, pédiatre hospitalier

P. POTHIER, médecin virologue, CsMT/ HCSP

J. SCLAFER, médecin généraliste, CTV/ HCSP

B. VIREY, pédiatre de ville

### **Experts ayant participé aux travaux**

B. DERVAUX, Cresge

G. DURU, économiste, CTV/HCSP

A. GAGNEUR, médecin hospitalier

M. MARTIN, Afssaps

W. OUALIKENE-GONIN, Afssaps

F. RAGUIDEAU, Afssaps

Y. YAZDANPANA, médecin hospitalier

### **Objectifs du groupe de travail**

L'objectif général est de réévaluer l'avis précédent du CSHPF au regard des données complémentaires disponibles depuis 2006 sur :

- l'évaluation des actions destinées à améliorer la prise en charge des gastro-entérites aiguës et la réhydratation orale des nourrissons, notamment par l'harmonisation des pratiques sur le traitement de la déshydratation à l'aide des solutés de réhydratation par voie orale (SRO) ;
- l'épidémiologie des souches virales circulantes en France ;
- l'efficacité des deux vaccins disponibles et l'impact des campagnes de vaccination ;
- la tolérance des vaccins anti-rotavirus depuis leur commercialisation et la surveillance des invaginations intestinales aiguës ;
- l'actualisation de l'analyse coût-efficacité.

Le rapport présenté ci-après vient en complément du précédent rapport du CTV rédigé pour l'avis du CSHPF de décembre 2006. Il fait le point sur les actions mises en œuvre depuis 2006 et présente des données nouvelles ou récentes sur l'épidémiologie des gastro-entérites aiguës, sur l'efficacité et la tolérance des vaccins disponibles, la circulation des souches de rotavirus ainsi que l'actualisation des études coût-efficacité de cette vaccination.

## CONTRIBUTIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

### 1 – Poids de l'infection à rotavirus : rappel et actualisation

#### Epidémiologie des gastro-entérites aiguës à rotavirus et recours au système de soins

Le rotavirus est un agent universel des gastro-entérites aiguës (GEA), notamment chez le nourrisson et le jeune enfant, à l'origine d'une centaine de millions d'épisodes infectieux dans le monde.

Les GEA à rotavirus sont responsables de plus d'un demi-million de morts par an<sup>1</sup>, majoritairement dans des pays en voie de développement<sup>2</sup> dont elles constituent la principale cause de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans.

*Dans l'Union européenne*, les GEA à rotavirus représentent une cause importante de morbidité, à l'origine d'un nombre estimé à 3,6 millions d'épisodes infectieux par an parmi 23,6 millions d'enfants de moins de 5 ans. Elles constituent le motif d'environ 700 000 consultations et sont la première cause d'hospitalisations chez les enfants de moins de cinq ans (nombre estimé d'hospitalisations supérieur à 87 000)<sup>3</sup>.

Les GEA à rotavirus s'observent chez des enfants jeunes, surtout de moins de 2 ans<sup>4</sup>. Les formes sévères (selon le score de Vesikari) sont plus fréquentes pour les GEA à rotavirus que pour celles dues à d'autres virus ; dans l'étude de Forster et al<sup>4</sup> 53,3 % des GEA à rotavirus ont un score égal ou supérieur à 11 *versus* 31,0 % pour les autres GEA.

*En France*, les données du Réseau Sentinelles<sup>5</sup> permettent d'estimer l'incidence des consultations de médecins généralistes pour diarrhées de 5 à 5,5 millions par an, dont 750 000 à 900 000 pour les enfants de moins de 5 ans. Pendant l'épidémie hivernale (décembre-janvier), le nombre estimé de consultations des enfants de moins de 5 ans pour GEA varie entre 200 000 et 350 000. Les diarrhées virales arrivent au 2<sup>e</sup> rang des causes de morbidité chez les enfants de moins de 5 ans<sup>6</sup>.

Le rotavirus est le virus le plus souvent isolé dans les selles des enfants atteints de GEA. Pendant les épidémies hivernales de gastro-entérites, l'étude ROTASCOPE<sup>7</sup>, réalisée de juin 2005 à juin 2006 auprès de médecins de ville, isole le rotavirus dans plus de 43 % des prélèvements réalisés. Elle confirme aussi que les signes de sévérité sont significativement plus fréquents dans les GEA à rotavirus que dans les autres GEA.

Le volet français de l'étude REVEAL estime les taux d'incidence annuelle des GEA à 14,82 % (IC 95 % [13,81-15,90]) et celles dues au rotavirus à 4,96 % (IC 95 % [3,73-6,35]) (soit environ le tiers des GEA)<sup>8</sup> chez les enfants de moins de 5 ans bénéficiant d'une prise en charge médicale.

Une étude réalisée dans des crèches à Lyon<sup>9</sup> a estimé l'incidence des GEA à rotavirus, pour les enfants de moins de 2 ans, à 3,4 cas pour 100 enfants-mois. Le nombre d'hospitalisations liées à ces infections à rotavirus est estimé à 18 000 par an<sup>10</sup>.

Le taux de mortalité des diarrhées infectieuses est faible en France : en 2005, le taux brut de mortalité était de 2,1 pour 100 000 enfants de moins d'un an<sup>11</sup>. Dans le rapport précédent, l'InVS a estimé que les GEA à rotavirus sont responsables, en France, de 13-14 décès par an d'enfants de moins de 3 ans.

#### Rotavirus, cause d'infections nosocomiales

Dans les pays industrialisés, le rotavirus est la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie<sup>12</sup>, entraînant un allongement de la durée d'hospitalisation et une augmentation des réadmissions en pédiatrie. Deux tranches d'âge sont plus particulièrement concernées : les nouveau-

nés hospitalisés en néonatalogie et en réanimation et les nourrissons hospitalisés en pédiatrie. L'incidence des infections nosocomiales à rotavirus est estimée de 160 à 630 cas /100 000 enfants âgés de moins de 5 ans et représente de 1,6 à 15,8 cas pour 1 000 jours d'hospitalisation<sup>13</sup>. Son incidence se situe en France entre 4% et 15 % des enfants hospitalisés en pédiatrie en période hivernale, tous motifs d'hospitalisation confondus<sup>14 15</sup>.

### Conséquences socio-économiques des GEA à rotavirus

Chaque année, la conjonction des trois épidémies hivernales (bronchiolites à virus respiratoire syncytial, gastro-entérites à rotavirus et grippe) met régulièrement en difficulté les systèmes de soins pédiatriques français<sup>16</sup>.

Concernant les conséquences pour les familles, l'étude REVEAL indique que les GEA à rotavirus entraînent l'absence d'un parent de son travail dans 20 à 64 % des cas vus en consultations de ville parent et dans 44 à 64 % de ceux vus dans les services d'urgence<sup>17</sup>. L'étude réalisée dans les crèches<sup>7</sup> lyonnaises a montré que, dans plus 58,3 % des cas de GEA, au moins un parent s'absente de son travail pendant 2,1 jours en moyenne.

Au total, l'épidémiologie des gastro-entérites à rotavirus en France ne s'est pas modifiée ; elles sont une cause importante de morbidité chez les jeunes enfants (surtout avant 2 ans), représentant environ le tiers des gastro-entérites virales. Mais elles entraînent rarement des séquelles et leur taux de mortalité est faible.

Elles sont à l'origine d'un recours important au système de soins (consultations de ville et dans les services d'urgence, hospitalisations), d'autant plus qu'il existe un pic hivernal de ces infections. Les infections à rotavirus sont la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie.

---

### Références bibliographiques

1 - Parashar UD et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12: 304–306.

2 - Parashar UD et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*. 2009, 200 Suppl 1: 9-15.

3 - Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari et al. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006, 25 : 7-11.

4 - Forster J et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among european children younger than 5 years of age. *Pediatrics*. 2009; 123(3): 393-400.

5 - Réseau Sentinelles Inserm. <http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/?rub=39>

6 - Rapport du GNTDO. Thème Elaboration de la loi de santé publique du 9 aout 2004. Maladies diarrhéiques. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/23diarree.pdf>

7 - Parez N et al. Place et caractéristiques cliniques des gastro-entérites aiguës à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans suivis en médecine de ville en France. *Étude ROTASCOPE*. *Path. Biol*. 2007; 55 (8-9): 453-459.

- 
- 8 - Huet F et al. Étude épidémiologique prospective de la gastro-entérite à rotavirus en Europe (étude REVEAL). Résultats de la zone d'étude française. Arch Pédiatr. 2008 ; 15, (4):362-374.
- 9 - Fau C et al. Épidémiologie et impact de la gastro-entérite aiguë à rotavirus dans les crèches municipales de la ville de Lyon – saison 2004–2005. Arch Pediatr. 2008; 15 (7): 1183-1192.
- 10 - Meilliez H et al. Morbidité et coût des infections à rotavirus en France. Méd Mal inf. 2005; 35 (10) : 492-499.
- 11 - Données Inserm – CepiDC in : Drees. L'état de santé de la population en France. Objectif 40. Maladies diarrhéiques. Rapport 2008.
- 12 - Gleizes O et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries: A Review of the Epidemiology, Severity and Economic Burden of Hospital-Acquired Rotavirus Disease. Pediat Infect Dis J. 2006; 25 (Suppl. 1): S12-S21.
- 13 - Perez N. Les infections nosocomiales à rotavirus chez l'enfant. Antibiotiques 2007;9 (2): 115-119.
- 14 - Doit C et al. Gastro-entérites à rotavirus dans un hôpital pédiatrique au cours de cinq années consécutives. Arch Pediatr. 2007; 14(12):1465-1467.
- 15 - Marc E et al. Infections nosocomiales à rotavirus dans un service de pédiatrie générale : surveillance au cours de quatre hivers successifs. Méd Mal Inf. 2007 ; 37 (1) 61-66.
- 16 - Fourquet F., Desenclos JC., Maurage C. et Baron S. Le poids médico-économique des gastro-entérites aiguës de l'enfant : l'éclairage du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Arch Pediatr. 2003 ; 10 : 861-868.
- 17 - Van der Wielen M et al. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life : data from the REVEAL study. BMC Fam Pract. 2010 ; 15:11-22

## 2 - Mise en œuvre des préconisations du CSHPF

### 2-1 Actions pour améliorer la prise en charge des gastro-entérites aiguës chez le nourrisson et la diffusion des bonnes pratiques

- Actions de l'Inpes

L'Inpes a élaboré et diffusé un dépliant d'information sur la prévention des déshydratations du jeune enfant grâce à l'utilisation des solutés de réhydratation orale (SRO). Ce dépliant est destiné aux parents. 2,5 millions d'exemplaires ont été distribués à partir d'octobre 2008 auprès des professionnels de santé, des institutions locales (Ddass, CPAM, PMI, CAF) et des crèches. Des encarts ont été publiés dans la presse parentale.

Des actions en direction des populations migrantes (épisode de série télévisée, article et roman-photo dans un magazine) ont été réalisées à l'automne 2009.

- Actions des firmes

Les firmes pharmaceutiques, productrices de vaccins contre le rotavirus, ont aussi rédigé et distribué auprès des professionnels de santé, des documents d'information sur les diarrhées aiguës, leur traitement et l'utilisation des SRO (CD-Rom, posters, brochures, films, ...).

### 2-2 Autres actions

- Actions pour limiter la transmission des GEA à rotavirus

Formation et éducation des acteurs de santé avec élaboration d'un kit « infections nosocomiales à rotavirus et hygiène » par le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP).

- Mise en place des réseaux de surveillance

#### ***Réseau de surveillance des souches de rotavirus***

A partir du CNR des virus entériques (dépendant du CHU de Dijon), un réseau de 13 laboratoires hospitaliers a mis en place depuis 2006 une étude multicentrique de surveillance des souches de rotavirus afin de suivre leurs modifications épidémiologiques et leurs réassortiments. Les premiers résultats de cette surveillance ont été obtenus à partir de l'hiver 2006-2007. Ce réseau est intégré au réseau européen de surveillance des rotavirus EuroRotaNet.

#### ***Réseau de surveillance des Invaginations Intestinales Aiguës (IIA)***

Une étude sur 4 ans (Epistudy) dont le CHU de Besançon est le promoteur a pour objectif d'évaluer l'incidence de survenue des IIA et secondairement d'étudier les facteurs de risque de ces IIA, incluant la vaccination contre les rotavirus. Le réseau s'est constitué sur l'inter région du grand Est et comprend 86 centres (dont 7 CHU) ce qui représente 100 000 naissances par an. Le premier cas a été inclus en avril 2008. Les résultats sont prévus pour 2012.

### 2-3 Evaluation des actions nécessaires à la prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës :

- Impact en termes de pratiques : prescriptions et utilisation des SRO

Les SRO sont remboursables depuis juin 2003.

Plusieurs études régionales ont été réalisées en France pour connaître la prescription de SRO par les professionnels de santé et l'évolution récente de leurs pratiques professionnelles.

Dans la région Nord-Pas-de-Calais, où une campagne d'information sur le traitement des diarrhées a été menée en 1997, la prescription de SRO par les médecins généralistes<sup>1</sup> a progressé de 29 % en 1996, à 39 % en 2001 et 71 % en 2005. Chez les pédiatres le taux de prescription était de 58 % en 1996, 83 % en 1998 et de 90 % en 2005. Le SRO était effectivement donné aux enfants dans 87 %

des cas<sup>2</sup>.

En Loire-Atlantique<sup>3</sup>, une enquête réalisée, entre juin 2005 et juin 2006, par téléphone auprès de médecins de ville, associée à une étude des remboursements de médicaments dans les cas de GEA montre que la prescription systématique de SRO pour des consultations de GEA n'est citée que par 53 % des médecins interrogés. L'étude complémentaire des remboursements à partir des données de l'assurance maladie (régime général) estime que seulement 34,6 % des prescriptions pour GEA comprennent un SRO seul ou associé à un autre médicament.

En région Rhône-Alpes, une étude<sup>4</sup> a aussi étudié les prescriptions en cas de diarrhée, chez des nourrissons âgés de moins d'un an, à partir des données des remboursements de l'assurance maladie (régime général), d'octobre 2004 à septembre 2006 : en moyenne 50 % des cas de diarrhée ont eu une prescription de SRO ; celle-ci est plus fréquente chez les médecins hospitaliers que chez les médecins de ville, chez les pédiatres (62 %) que chez les médecins généralistes (46 %). Une augmentation de 14,5 % de la prescription de SRO a été notée en comparant les périodes d'octobre 2004 à septembre 2005 et celle d'octobre 2005 à septembre 2006.

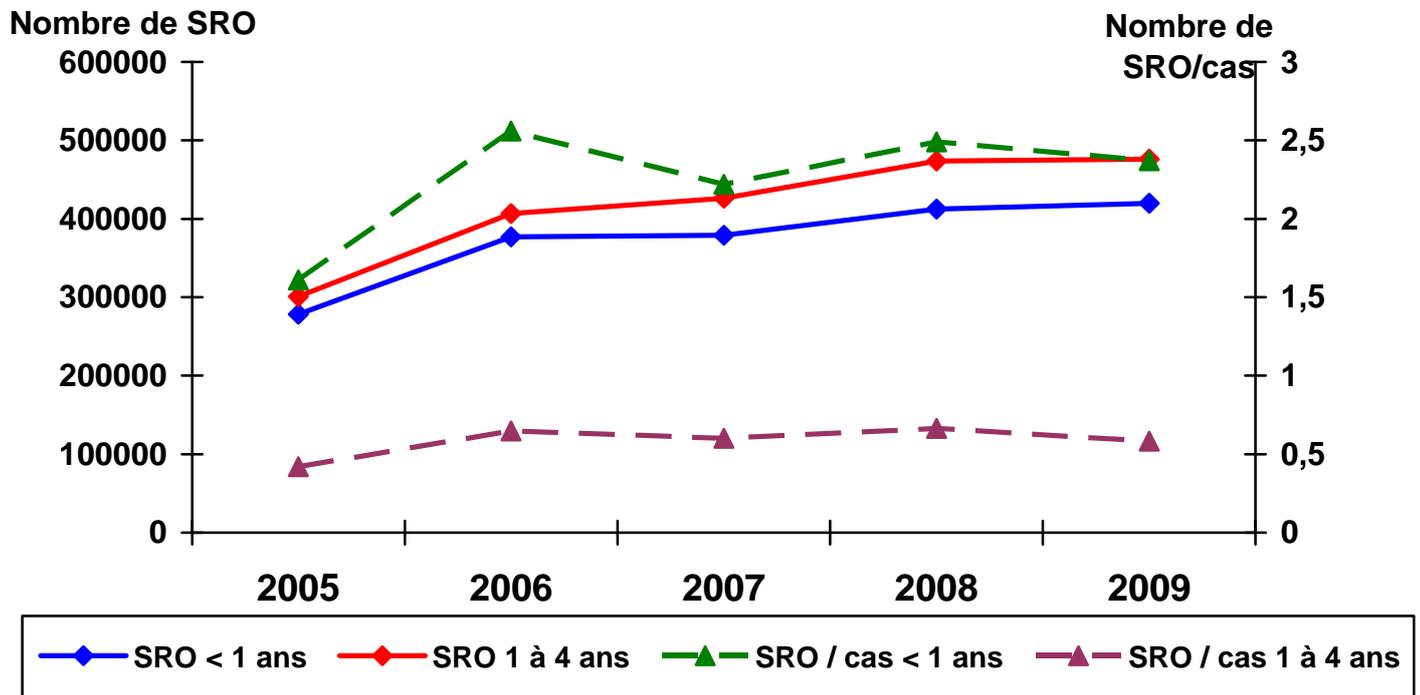
Dans l'étude réalisée à Dijon<sup>5</sup> (étude REVEAL), 63 % des enfants de moins de 5 ans vus en médecine de ville pour GEA ont eu une prescription de SRO.

Une étude réalisée dans 23 service d'urgence pédiatrique au premier trimestre 2007<sup>6</sup> montre que, pour les enfants qui avaient déjà eu une consultation en ville, 62,6 % avaient eu une prescription de SRO (médecins généralistes : 50 % ; pédiatres : 92 %).

Ces différentes études mettent en évidence que la prescription des solutés de réhydratation orale en cas de diarrhée du nourrisson a augmenté ces dernières années, surtout depuis le remboursement de ces produits par l'assurance maladie, mais qu'elle demeure insuffisante.

Les analyses effectuées à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de la Cnamts montrent, au niveau national, une augmentation du volume de remboursement des SRO chez l'enfant de moins de 5 ans enfant entre 2005 et 2009, surtout marquée entre 2005 et 2006 (SRO remboursables à partir de juin 2003) (*cf. graphique 1*).

Graphique 1 : Nombre de SRO remboursés au niveau national selon les années (Données Cnamts)



Cependant, pour les années 2006 à 2009, cette augmentation disparaît lorsque les remboursements des SRO sont rapportés au nombre de cas de diarrhées dans cette tranche d'âge vus chaque année en consultations par un médecin généraliste (Source : Réseau Sentinelles).

Ces analyses souffrent de plusieurs limites (remboursement récent des produits, limitation au régime général de l'Assurance maladie, impossibilité de distinguer les achats de SRO à titre préventif de ceux à titre thérapeutique, non prise en compte des achats ou utilisations sans remboursement...).

**Au total**, depuis l'avis du CSHPF, des mesures d'information sur l'utilisation des SRO ont été réalisées, une étude multicentrique de surveillance des souches de rotavirus a été mise en place ainsi qu'une étude de surveillance des invaginations intestinales aiguës.

En revanche, les autres actions préconisées n'ont pas été réalisées et il n'y a pas eu d'évaluation formelle des actions menées pour améliorer la prise en charge des diarrhées aiguës et la réhydratation orale des nourrissons. Des études ponctuelles réalisées dans différentes régions de France montrent une amélioration des pratiques des médecins concernant la prescription des SRO mais qui reste insuffisante.

L'augmentation de l'utilisation des SRO, analysée à partir des données de remboursement de la CNAM-TS, ne semble pas liée aux recommandations émises par le CSHPF en décembre 2006 ; au contraire, elle semble précéder cet avis et est probablement en lien avec les effets du remboursement des SRO.

---

## **Références bibliographiques**

- 1 - Martinot A, Pruvost I, Aurel M et al. Prise en charge des diarrhées aiguës en France : quel progrès ? Arch. Pediatr. 2007 ;14 (S3) : 181-185.
- 2 - Hue V et al. Une amélioration importante des prescriptions de réhydratation orale au cours des diarrhées aiguës des nourrissons. Arch. Pediatr. 2004 ; 14 (4) : 391-392.
- 3 - Lechat E et al. SFP-P152 – Hépatologie, gastro-entérologie et nutrition – Prise en charge ambulatoire de la gastro-entérite aiguë du nourrisson en Loire Atlantique. Arch Pédiatr. 2008; 15 (5): 988-989.
- 4 - Modica M, Floret D et Vanhems P. Traitement des diarrhées du nourrisson en région Rhône-Alpes : étude transversale utilisant les données de l'assurance maladie, 2004-2006, France. BEH. 2008 (12): 77-80.
- 5 - Huet F et al. Evaluation du coût de la prise en charge pédiatrique des gastro-entérites aiguës à rotavirus. Arch. Pediatr. 2008. 15 (7) : 1159-1166.
- 6 - Haas H et al. Evaluation de la charge de travail induite aux urgences pédiatriques par les gastro-entérites aiguës en période épidémique. Med Mal Inf. 2008. 38 (12): 642-647.

### 3 - Epidémiologie des souches circulantes de rotavirus

Les rotavirus comportent sept groupes distincts notés de A à G, seuls les rotavirus du groupe A ont été clairement montré comme responsables de gastro-entérites aiguës épidémiques souvent sévères chez les nourrissons. A partir des protéines externes VP7 et VP4 de la capside, déterminant respectivement les génotypes G et P, les rotavirus humains du groupe A peuvent être classés en dix génotypes G et onze génotypes P et offrent une diversité de souches considérable. Toutefois, les diverses études conduites montrent que cinq combinaisons génotypiques sont responsables à elles seules de 90 % des infections à rotavirus chez l'homme : les souches G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8].

Des génotypes G inhabituels tels que G5, G6, G8, G10 ou G12 émergent dans quelques régions du monde, notamment dans les régions tropicales, et sont pour certains des rotavirus animaux qui ont pu être transmis à l'homme, parfois grâce à des réassortiments homme-animal.

#### 3-1 Caractérisation moléculaire des souches de rotavirus circulantes

La surveillance des souches de rotavirus ces vingt dernières années a montré que les souches G1P[8] représentent la combinaison génotypique la plus commune en Europe et dans le monde<sup>1 2</sup> et qu'elles peuvent persister pendant de longues périodes dans la même population. Cette prédominance des G1P[8] semblerait due à l'émergence de nouvelles souches plutôt qu'à la réémergence de souches anciennes<sup>3 10</sup>. La persistance de la circulation des souches G1 est soutenue par le fait que ses variants antigéniques pourraient apparaître ou disparaître alternativement sous l'influence des mécanismes de pression immunitaire<sup>5</sup>.

Les souches G9P[8] sont demeurées, depuis leur émergence, le deuxième type commun le plus fréquent en Europe<sup>6 9</sup>. Cependant, à la différence des autres pays européens où la prédominance des G9P[8] a progressivement diminué<sup>7</sup>, en France les souches G9P[8] se maintiennent à un niveau d'incidence relativement stable d'environ 25 % chaque année. Il a été suggéré que l'émergence et la persistance de ces souches G9 seraient dues à la capacité de la lignée phylogénétique III de se recombiner beaucoup plus fréquemment que d'autres souches<sup>1 2</sup>, mais également du fait d'un manque d'exposition antérieure ou d'anticorps maternels chez les patients. Cependant, il est encore peu évident de savoir si les souches G9 ont un avantage sélectif par rapport à d'autres rotavirus. Les mécanismes par lesquels elles restent prédominantes dans la population française devraient être évalués au cours d'études moléculaires et sérologiques.

Les variations des souches G2P[4], bien qu'habituellement moins marquées, reflètent la diversité inter-saisonnière normale des rotavirus comme précédemment rapportée<sup>8</sup> entraînées par la réémergence des antigènes VP7 mutés<sup>4 8 10</sup>. Ceci devrait être surveillé soigneusement au cours du programme de vaccination français lors des prochaines saisons.

#### 3-2 La situation en France et en Europe

En France, les diverses études nationales ont rapporté la prédominance nette des souches G1P[8], avec deux périodes d'émergence de souches G4P[8] durant la saison 1997-1998, qui ne circulent actuellement presque plus, et G9P[8] pendant la saison 2004-2005.

Au total, 13 centres ont participé à une étude multicentrique entre 2006 et 2009. Durant les trois saisons de cette étude, 2 044 prélèvements ont été analysés et le génotype de 1 947 souches de rotavirus a été caractérisé. Les résultats d'ensemble sont présentés dans le *tableau 1* et la *figure 1*.

Le génotype G1 est prédominant sur l'ensemble de l'étude (61,7 % ; 55,9 %-69,6 %) suivi par le

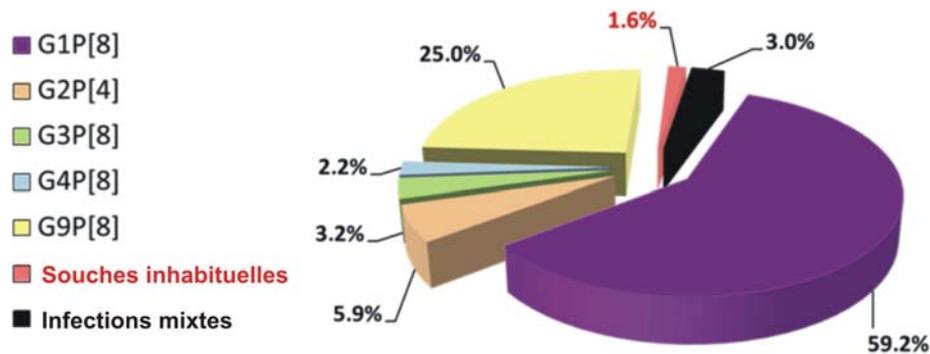
génotype G9 (27,4 % ; 26,6 %-28,4 %). La prévalence des autres génotypes était faible et variable dans le temps, notamment le génotype G2 (2,0 %-13,6 %). Au contraire, les génotypes P sont largement dominés par le génotype P[8] (92,9 % ; 84,8 %-96,9 %).

Les cinq combinaisons génotypiques majeures - G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] – représentent 95,5 % des souches isolées (94,2 %-97 %). Les deux plus communément détectées étant G1P[8] (59,2 %) et G9P[8] (25,1 %). Les infections mixtes représentaient 2,9 % des souches soit 56 isolats et correspondaient en l'association de souches G1 ou G9 avec une des autres souches dans 96,7 %, le plus souvent G1 avec G9 (58,3 %). Les souches ou combinaisons génotypiques inhabituelles représentent 1,6 % de l'ensemble soit 31 souches (*figure 2*).

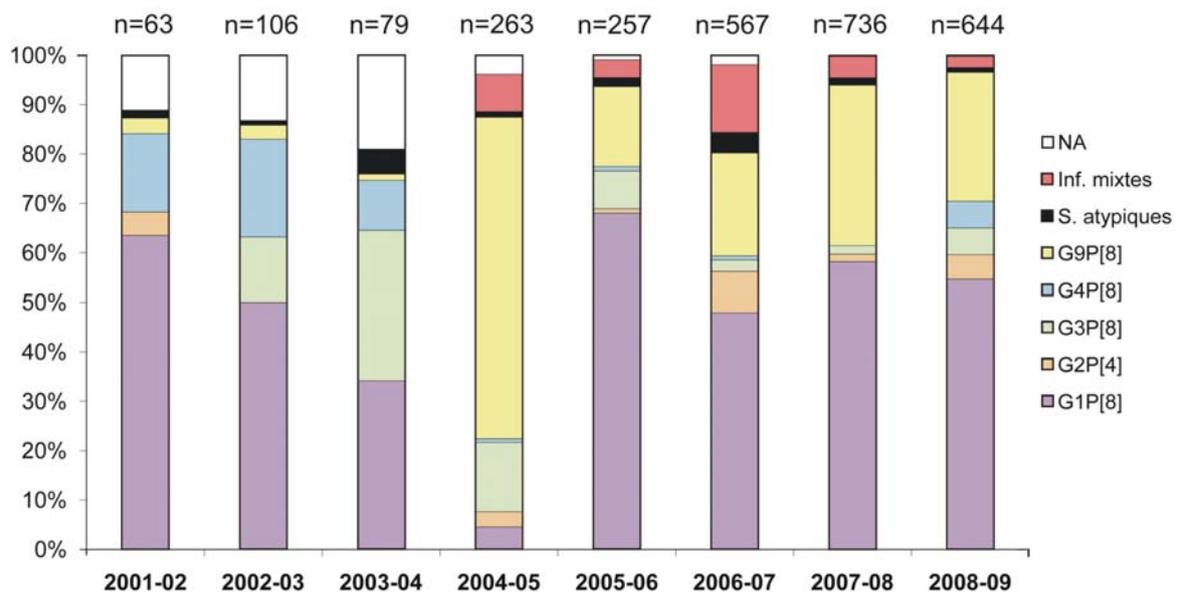
Tableau 1 : Distribution et prévalence des génotypes G et P des rotavirus détectés entre 2006 et 2009

	Nombre de souches détectées (%)			Total (%)
	2006-2007 n=567	2007-2008 n=736	2008-2009 n=644	2006-2009 n=1947
<b>Génotypes G (incluant les infections mixtes)</b>				
<b>G1</b>	<b>317 (55.9)</b>	<b>512 (69.6)</b>	<b>373 (57.9)</b>	<b>1202 (61.7)</b>
<b>G2</b>	<b>77 (13.6)</b>	<b>15 (2.0)</b>	<b>34 (5.3)</b>	<b>126 (6.5)</b>
<b>G3</b>	<b>22 (3.9)</b>	<b>25 (3.4)</b>	<b>30 (4.7)</b>	<b>77 (4.0)</b>
<b>G4</b>	<b>6 (1.1)</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>41 (6.4)</b>	<b>49 (2.5)</b>
G6	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
G8	4 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.3)	7 (0.4)
<b>G9</b>	<b>161 (28.4)</b>	<b>196 (26.6)</b>	<b>176 (27.3)</b>	<b>533 (27.4)</b>
G12	2 (0.4)	8 (1.1)	1 (0.2)	11 (0.6)
<b>Infections mixtes</b>				
G1 + G2	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.3)
G1 + G3	1 (0.2)	3 (0.4)	0	4 (0.2)
G1 + G4	0	0	2 (0.3)	2 (0.1)
<b>G1 + G9</b>	<b>14 (2.5)</b>	<b>14 (1.9)</b>	<b>7 (1.1)</b>	<b>35 (1.8)</b>
G2 + G3	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
G2 + G9	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
G3 + G4	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
G3 + G9	2 (0.4)	4 (0.5)	0	6 (0.3)
G4 + G9	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.2)
<b>Génotypes P</b>				
P[3]	1 (0.2)	0	0	1 (<0.1)
<b>P[4]</b>	<b>73 (12.9)</b>	<b>14 (1.9)</b>	<b>32 (5.0)</b>	<b>119 (6.1)</b>
P[6]	7 (1.2)	3 (0.4)	3 (0.5)	13 (0.7)
<b>P[8]</b>	<b>481 (84.8)</b>	<b>713 (96.9)</b>	<b>615 (95.5)</b>	<b>1809 (92.9)</b>
P[9]	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
P[14]	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

*Figure 1* : Distribution des génotypes G des rotavirus (juillet 2006 à juin 2009)

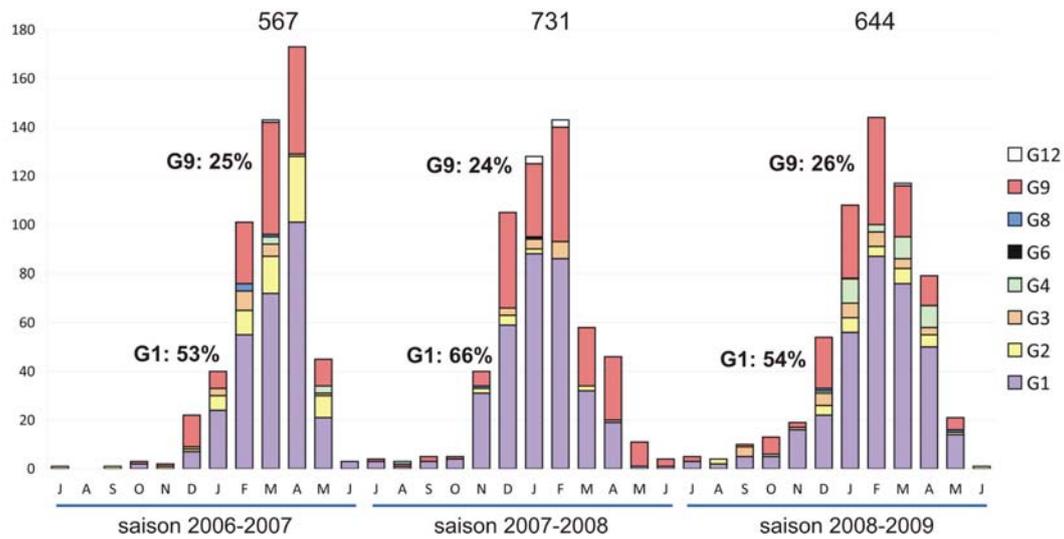


*Figure 2* : Evolution des combinaisons génotypiques G-P de rotavirus en France entre 2001 et 2009

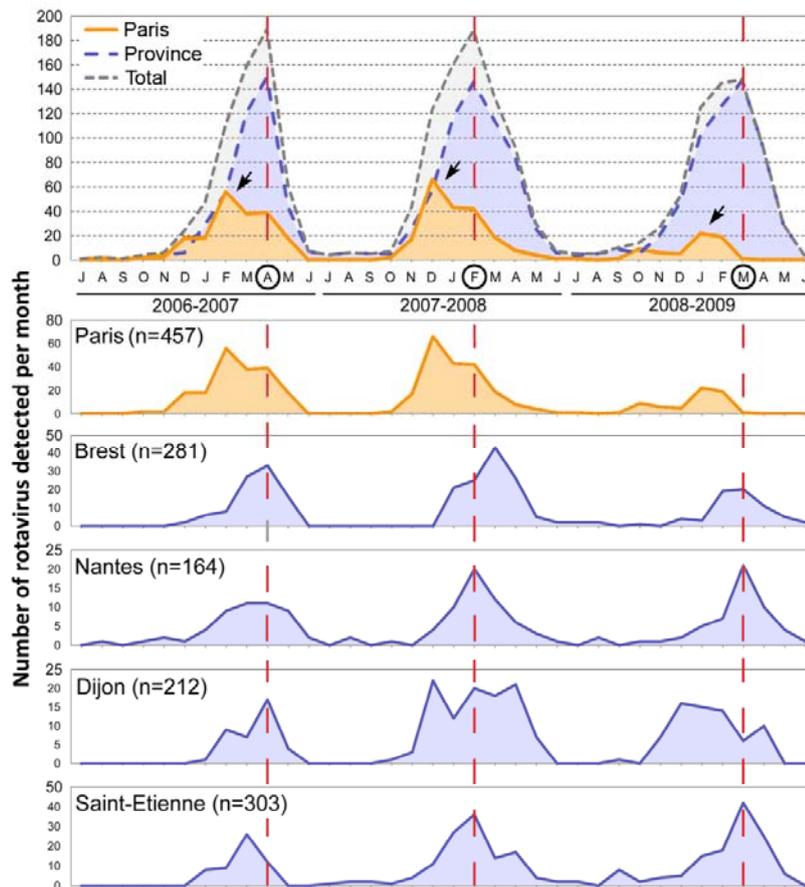


En France, le pic des infections à rotavirus apparaissait en février ou mars pour les deux dernières saisons (2007-08 et 2008-09) et plus tardivement, en avril, pour la première saison (2006-07). Ces différences ne peuvent être expliquées par la prédominance d'un génotype pour une saison donnée (*figure 3*). Mais cette distribution globale ne reflète pas la situation de chacun des centres. Il semble que les épidémies à rotavirus apparaissent 1 à 2 mois plus tôt en région parisienne (*figure 4*).

*Figure 3* : Distribution mensuelle des génotypes G des rotavirus (juillet 2006 à juin 2009).



*Figure 4* : Répartition temporelle et géographique des génotypes de rotavirus entre 2006 et 2009 (AT : Hôpital Armand-Trousseau, RB : Hôpital Robert-Debré, SVP : Hôpital Saint-Vincent-de-Paul)



En Europe, les infections à rotavirus se produisent plus particulièrement au cours d'épidémies hivernales selon un gradient géographique d'incidence croissante allant du sud-ouest vers le nord, et dont l'intensité varie selon les saisons et le pays.<sup>11 12</sup>

### **3-3 Variations temporo-spatiales (figures 5 à 8).**

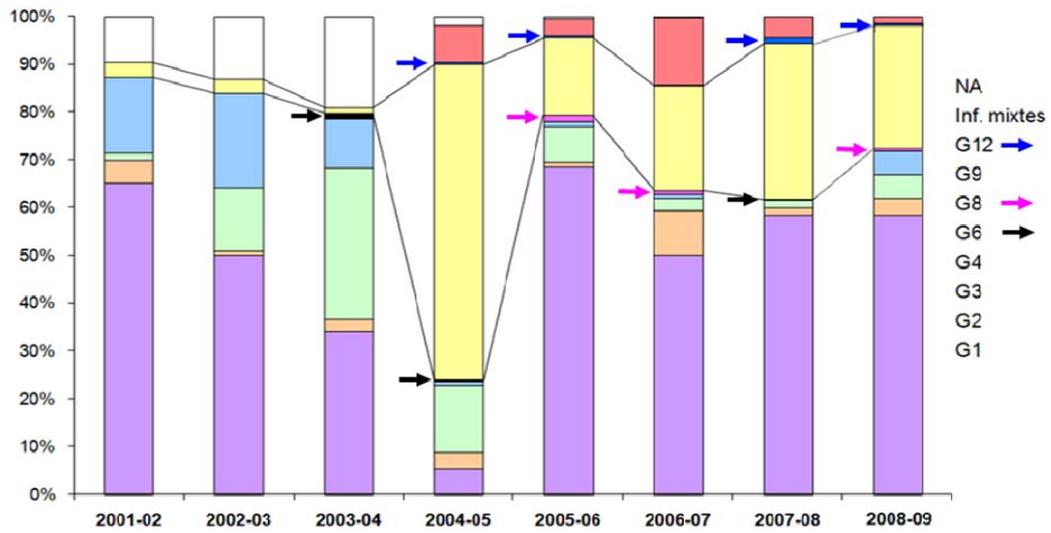
Le génotype G9 a été détecté pour la première fois en France en 1998 et ce génotype était rare. Mais durant l'hiver 2004-2005, le génotype G9 est devenu brusquement la souche majoritaire et reste depuis, au moins en France, le deuxième génotype en termes de fréquence, après le génotype G1. Sur les trois saisons de l'étude (2006-07, 2007-08, 2008-09), les génotypes G1 + G9 représentaient respectivement 77,9 %, 91,2 % et 82,2 % de la totalité des souches caractérisées.

Cette variabilité constatée pour les génotypes G n'est pas retrouvée pour les génotypes P. Le génotype P[8] est très largement majoritaire tout au long de l'étude et quelque soit le centre d'origine du prélèvement (*figure 6*).

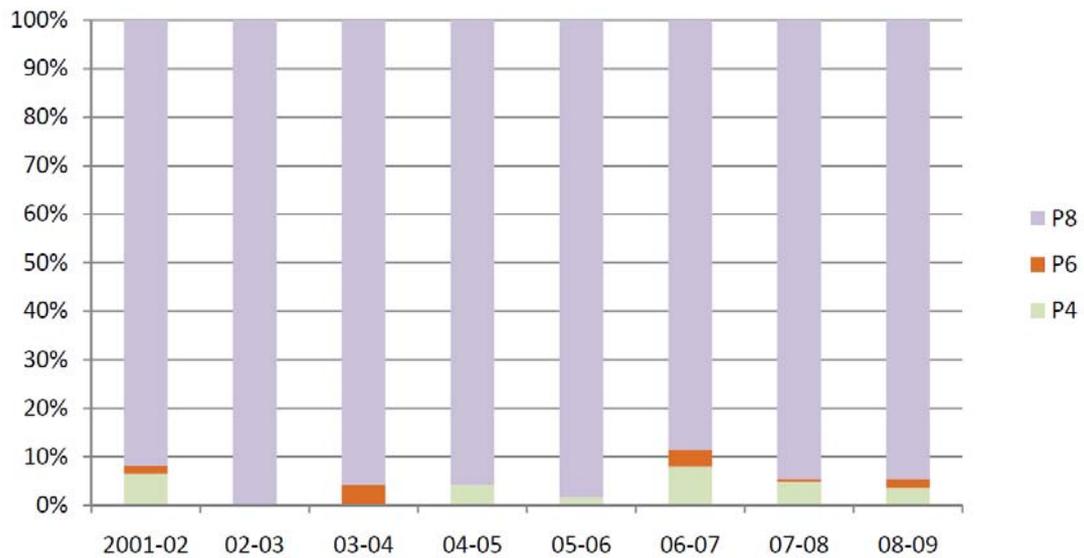
Contrairement aux observations relevées pour les génotypes G, le génotype P[8] est très largement prédominant.

Cependant, il existe une variabilité des génotypes G selon les années et les centres et, pour l'étude européenne, selon les pays (*figures 7 et 8*). Par exemple pour ce qui concerne le génotype G9, sa prévalence reste élevée en France, de l'ordre de 25 %, alors que cette prévalence décroît dans les autres pays européens.

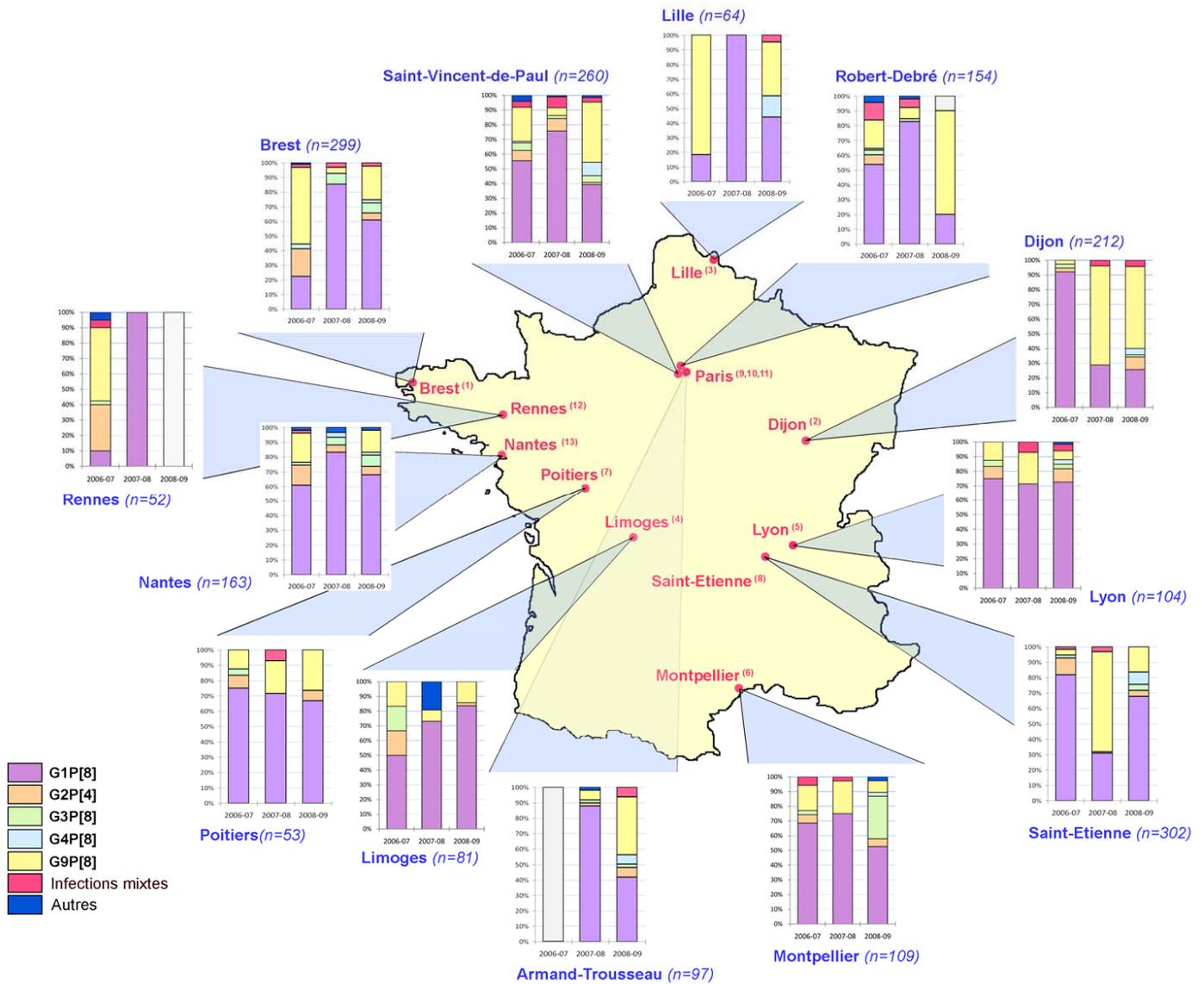
*Figure 5* : Evolution des génotypes G de rotavirus en France entre 2001 et 2009



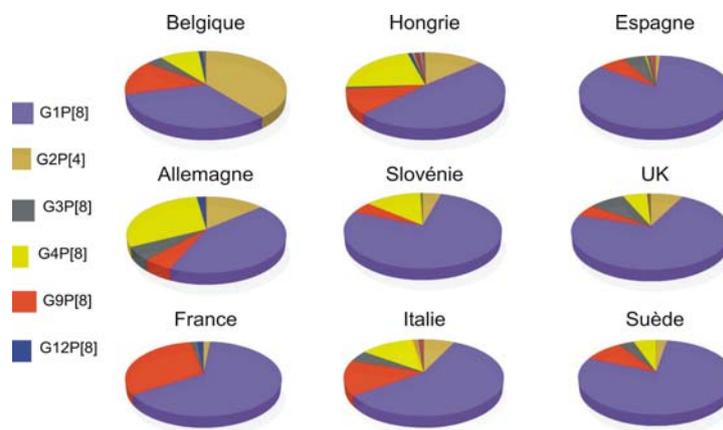
*Figure 6* : Répartition des génotypes P de rotavirus en France entre 2001 et 2009



**Figure 7** : Répartition des combinaisons génotypiques G/P de rotavirus par centre au cours des saisons 2006-2007 et 2007-2008



**Figure 8** : Comparaison de nos résultats pour la saison 2007-2008 avec ceux d'autres pays du réseau européen du réseau EuroRotaNet



### 3-4 Souches ou combinaisons inhabituelles

Au cours de l'étude, 31 (1,6 %) souches recombinantes ou atypiques ont été détectées et classifiées en fonction de leurs quatre principaux gènes (*Tableau 2*).

La surveillance des diverses souches de rotavirus au cours de la dernière décennie a montré la grande diversité des génotypes de rotavirus, et en particulier l'émergence de nouveaux génotypes de rotavirus tels que les G9. De la même manière, les nouvelles souches G12 déjà détectées sur tous les continents<sup>7 13 16</sup> sont susceptibles d'émerger dans l'avenir. En effet, elles sont régulièrement détectées depuis leur première détection chez un enfant philippin en 1987. Ces G12 sont, parmi les souches rares, les souches les plus fréquemment détectées en France, en Europe et en Australie<sup>7 14</sup>. Les rotavirus G12, détectés en France dès 2004<sup>6</sup>, étaient associés dans cette étude avec 2 génotypes P différents, P[6] et P[8], confirmant un haut niveau d'adaptation aux humains et de recombinaison. En effet, le type G12 peut également se combiner avec les génotypes P[4], P[9] et P[14]<sup>15 17 18</sup>. Les souches G12P[4] et G12P[8] semblent plutôt être le résultat du réassortiment entre des souches humaines et animales, alors que les autres combinaisons pourraient provenir d'infections zoonotiques.

Cette abondance de mélanges de souches suggère l'existence d'une transmission d'origine environnementale ou hydrique qui nécessitent donc des enquêtes complémentaires afin d'évaluer leur potentiel d'émergence en tant que futures souches prédominantes, leur aptitude actuelle semblant insuffisante pour permettre une transmission interhumaine facile.

La survenue d'infections par des virus d'origine potentiellement zoonotique a été régulièrement observée au cours des 3 saisons, notamment par des souches de génotype G6 et G8, qui possédaient des gènes NSP4 et VP6 d'origine animal, notamment bovine. Ces souches pourraient être le résultat de réassortiments naturels au cours de transmissions entre animaux et humains ou d'infections mixtes humaines à partir du réservoir environnemental<sup>19 20</sup>.

En effet, l'analyse phylogénétique du gène VP7 a montré que ces souches G8P[6] appartenaient à la lignée *d*. La similitude étroite entre ces souches et l'existence d'une circulation constante de ces mêmes souches dans la population parisienne indiquent qu'il s'agit probablement de souches adaptées à l'homme.

A l'inverse, l'analyse phylogénétique du gène VP7 a montré que la souche R3265 de génotype G8P[14] appartient à la lignée *a* et possède 99,4 % d'homologie nucléotidique avec la souche bovine A202/06/FR, souche provenant d'un veau diarrhéique prélevé à Dijon en 2006 (*Figure 9*). Ceci démontre la circulation concomitante de souches adaptées à l'animal.

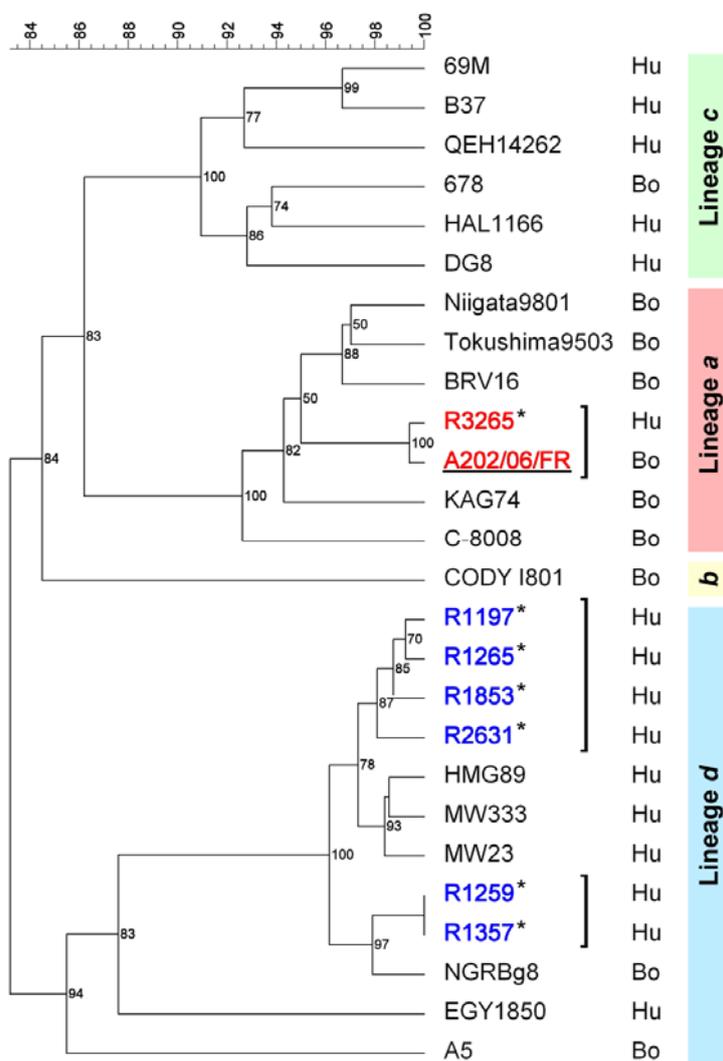
*Tableau 2* : Caractérisation moléculaire et classification des gènes VP7, VP4, VP6 et NSP4 des souches réassortantes ou potentiellement zoonotiques des rotavirus détectées entre 2006 et 2009

Souche #	VP7 (G)	VP4 (P)	VP6	NSP4	Localisation	Saison
R2854	G1 <i>Hu</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Montpellier	2008-09
R1404	G2 <i>Hu</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	I <i>An</i>	E2 <i>An</i>	Paris SVP	2006-07
R2776	G2 <i>Hu</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	I <i>An</i>	E2 <i>An</i>	Nantes	2007-08
R1688	G2 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	I <i>An</i>	E2 <i>An</i>	Rennes	2006-07
R1486	G3 <i>Hu/An</i>	P[3] <i>Ca/Fe/Si</i>	I <i>An</i>	E3 <i>An</i>	Brest	2006-07
R3123	G3 <i>Hu/An</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	I <i>An</i>	E2 <i>An</i>	Paris AT	2008-09
<b>R1320</b>	<b>G3 <i>Hu/An</i></b>	<b>P[9] <i>Hu/Fe</i></b>	<b>I <i>An</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Montpellier</b>	<b>2006-07</b>
<b>R3198</b>	<b>G3 <i>Hu/An</i></b>	<b>P[9] <i>Hu/Fe</i></b>	<b>I <i>An</i></b>	<b>E3 <i>An</i></b>	<b>Brest</b>	<b>2008-09</b>
R3136	G4 <i>Hu</i>	P[4] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Brest	2008-09
<b>R1737</b>	<b>G6 <i>Bo</i></b>	<b>P[9] <i>Hu/Fe</i></b>	<b>I <i>An</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>St-Etienne</b>	<b>2007-08</b>
<b>R2775</b>	<b>G6 <i>Bo</i></b>	<b>P[14] <i>Hu/La/Cap</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Nantes</b>	<b>2007-08</b>
<b>R1197</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[6] <i>Hu/Po</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Paris RB</b>	<b>2006-07</b>
<b>R1259</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[6] <i>Hu/Po</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Paris RB</b>	<b>2006-07</b>
<b>R1265</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[6] <i>Hu/Po</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Paris RB</b>	<b>2006-07</b>
<b>R1357</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[6] <i>Hu/Po</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Paris SVP</b>	<b>2006-07</b>
<b>R1853</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[6] <i>Hu/Po</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Paris RB</b>	<b>2007-08</b>
<b>R2631</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[6] <i>Hu/Po</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E2 <i>An</i></b>	<b>Paris SVP</b>	<b>2008-09</b>
<b>R3265</b>	<b>G8 <i>Bo</i></b>	<b>P[14] <i>Hu/La/Cap</i></b>	<b>I <i>Bo</i></b>	<b>E3 <i>An</i></b>	<b>Nantes</b>	<b>2008-09</b>
R1725	G12 <i>Hu</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	St-Etienne	2007-08
R2728	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Nantes	2006-07
R1196	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Paris RB	2006-07
R1945	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Limoges	2007-08
R1778	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Paris SVP	2007-08
R1956	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Limoges	2007-08
R2237	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Paris AT	2007-08
R1949	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Limoges	2007-08
R1955	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Limoges	2007-08
R1939	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Limoges	2007-08
R2836	G12 <i>Hu</i>	P[8] <i>Hu</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Nantes	2008-09
R1334	G1+G9 <i>Hu</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	<i>nt</i> - <i>nt</i>	-	Montpellier	2006-07
R1273	G1+G9 <i>Hu</i>	P[6] <i>Hu/Po</i>	II <i>Hu</i>	E1 <i>Hu</i>	Paris RB	2006-07

*Hu*: humain; *An*: animal; *Bo*: bovin; *Ca*: canin; *Cap*: caprin; *Fe*: félin; *La*: lapin; *Po*: porcine, *Si*: simien.

Par ailleurs, 6 souches atypiques rares présentaient des types P d'origine féline, canine ou lapine (P[3], P[9] et P[14]) suggérant qu'elles pourraient être introduites chez l'homme par des animaux de compagnies infectés, dont le rôle dans la transmission devra être déterminé, ou lors de contact avec un mélange de souches humaines et animales d'humain provenant de l'environnement ou d'eau souillée. Ces observations illustrent la transmission inter-espèce des rotavirus du groupe A, notamment chez les animaux vivant étroitement avec l'homme, ayant pour conséquence l'introduction de nouveaux génotypes de rotavirus chez l'homme. Des analyses moléculaires complémentaires devraient permettre de clarifier les origines animales de ces souches, indiquer leur capacité d'adaptation à l'homme et aider à déterminer la probabilité de leur émergence dans la population.

**Figure 9 :** Dendrogramme phylogénétique des séquences nucléotidiques du gène VP7 des rotavirus G8 humains et bovins issus de cette étude et d'un ensemble de souches représentatives issues de Genbank. L'alignement des séquences et les arbres consensus ont été produits à l'aide de la méthode UPGMA à partir de 1 000 répliques.



\* Souches de l'étude : R3265: #HM035516; R1853:#HM035515. Numéros d'accèsion Genbank : 69M : #EF672560 ; B37 : #J04334 ; QEH14262 : #AF143689 ; 678 : #L20883 ; HAL1166 : #L20882 ; DG8 : #AF034852 ; Niigata9801 : #AB044293 ; Tokushima9503 : #AB044294 ; BRV16 : #AB077058 ; A202/06/FR : #GU259588 ; KAG74 : #AB077053 ; C-8008 : #U14998 ; CODY I801 : #U14999 ; HMG89 : #X98918 ; MW333 : #AJ278257 ; MW23 : #AJ278254 ; NGRbg8 : #AF361439 ; EGY1850 : #AF104102 ; A5 : #D01054. Bo: bovin; Hu: humain.

**En résumé,** l'établissement des génotypes des souches de rotavirus circulant dans la population

reste une question clé dans la compréhension des mécanismes par lesquels des souches émergent ou se maintiennent dans une population. La stabilité génotype des rotavirus circulant actuellement en France permet d'assurer l'efficacité vaccinale à court et à moyen terme. Cependant, les souches G8 et G12, susceptibles d'émerger dans l'avenir, devraient être pris en compte dans le développement des futurs vaccins, d'autant plus que tous les génotypes peuvent causer des infections sévères chez les enfants en bas âge. La surveillance des infections à rotavirus devrait être poursuivie afin de surveiller l'émergence des nouveaux réassortants qui pourraient ne pas répondre aux vaccins actuellement disponibles. Par conséquent, des études à grande échelle sur les infections à rotavirus permettraient d'optimiser la stratégie vaccinale afin d'assurer la meilleure protection possible chez les jeunes enfants susceptibles d'être vaccinés.

---

### Références bibliographiques

1. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005;192 Suppl 1:S146-59 .
2. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.
3. Arista S, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C and Martella V. Genetic variability among serotype G4 Italian human rotaviruses. *J Clin Microbiol* 2005;43:1420-5.
4. Arista S, Giammanco GM, De Grazia S, et al. G2 rotavirus infections in an infantile population of the South of Italy: variability of viral strains over time. *J Med Virol* 2005;77:587-94.
5. Arista S, Giammanco GM, De Grazia S, et al. Heterogeneity and temporal dynamics of evolution of G1 human rotaviruses in a settled population. *J Virol* 2006;80:10724-33.
6. De Rougemont A, Kaplon J, Lebon P, et al. Unexpected substitution of dominant rotavirus G genotypes in French hospitalized children over five consecutive seasons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:403-7.
7. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis* 2009;200 Suppl 1:S215-21.
8. Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U and Gray J. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol* 2001;75:3696-705.
9. Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P and Van der Wielen M. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007;195 Suppl 1:S17-25.
10. Zao CL, Yu WN, Kao CL, Taniguchi K, Lee CY and Lee CN. Sequence analysis of VP1 and

VP7 genes suggests occurrence of a reassortant of G2 rotavirus responsible for an epidemic of gastroenteritis. *J Gen Virol* 1999;80 ( Pt 6):1407-15.

11. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J and van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280-8.

12. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:14-9.

13. Kamel AH, Ali MA, El-Nady HG, de Rougemont A, Pothier P and Belliot G. Predominance and circulation of enteric viruses in the region of Greater Cairo, Egypt. *J Clin Microbiol* 2009;47:1037-45.

14. Kirkwood CD, Boniface K, Bogdanovic-Sakran N, Masendycz P, Barnes GL and Bishop RF. Rotavirus strain surveillance - an Australian perspective of strains causing disease in hospitalised children from 1997 to 2007. *Vaccine* 2009;27 Suppl 5:F102-7.

15. Pun SB, Nakagomi T, Sherchand JB, et al. Detection of G12 human rotaviruses in Nepal. *Emerg Infect Dis* 2007;13:482-4.

16. Rahman M, Matthijnsens J, Yang X, et al. Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. *J Virol* 2007;81:2382-90.

17. Kheyami AM, Nakagomi T, Nakagomi O, Dove W, Hart CA and Cunliffe NA. Molecular epidemiology of rotavirus diarrhea among children in Saudi Arabia: first detection of G9 and G12 strains. *J Clin Microbiol* 2008;46:1185-91.

18. Pongsuwanna Y, Guntapong R, Chiwakul M, et al. Detection of a human rotavirus with G12 and P[9] specificity in Thailand. *J Clin Microbiol* 2002;40:1390-4.

19. Cunliffe NA, Gentsch JR, Kirkwood CD, et al. Molecular and serologic characterization of novel serotype G8 human rotavirus strains detected in Blantyre, Malawi. *Virology* 2000;274:309-20.

20. Rahman M, De Leener K, Goegebuer T, et al. Genetic characterization of a novel, naturally occurring recombinant human G6P[6] rotavirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:2088-95.

## 4 – Efficacité des vaccins et impact des vaccinations de masse

### 4-1 Rappels sur les vaccins disponibles

	<b>ROTARIX® GSK</b>	<b>ROTATEQ® Sanofi Pasteur MSD</b>
<b>Date commercialisation</b>	IBD* : 12 juillet 2004 Approbation FDA : avril 2008 AMM européenne : 21 février 2006 <b>Commercialisation en France : 29 mai 2006</b>	IBD : 28 novembre 2005 (Mexique) Approbation FDA : Février 2006 AMM européenne : 27 juin 2006 <b>Commercialisation en France : 8 janvier 2007</b>
<b>Composition</b>	1 souche rotavirus humaine RIX4414	Plusieurs souches de Rotavirus (réassortants humain-bovin) G1, G2, G3, G4 et P1
<b>Indication</b>	Immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. Efficacité démontrée contre gastro-entérites dues à des virus de type G1, G2, G3, G4 et G9.	
<b>Posologie</b>	2 doses <i>per os</i> 1 <sup>ère</sup> dose à partir de l'âge de 6 semaines et un intervalle de 4 semaines au moins entre chaque dose. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.	3 doses <i>per os</i> 1 <sup>ère</sup> dose à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines. L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines. Les 3 doses doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines.

\* IBD : international birth date

Ce sont des vaccins vivants atténués.

### 4-2 Efficacité des vaccins

#### 4-2-1 Au niveau mondial

Les essais cliniques complémentaires réalisés dans différents pays d'Asie et d'Afrique ont montré que les taux d'efficacité protectrice contre les GEA à rotavirus étaient les plus élevés chez les populations qui habitaient dans les pays avec le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans le plus faible.

**Tableau 1** Efficacité des vaccins antirotavirus vis-à-vis des gastro-entérites graves à rotavirus par quartile de mortalité et par pays (OMS - REH 2009)<sup>1</sup>

Strate de mortalité de l'OMS	Quartile de mortalité enfants <5 ans	Estimations de l'efficacité	Pays où les études ont été menées
Elevée	25 % les plus élevés	50–64 %	Ghana, Kenya, Malawi, Mali
Intermédiaire	Moyen - élevé (25 % suivants)	46–72 %	Bangladesh, Afrique du Sud
	Moyen - bas (25 % suivants)	72–85 %	Vietnam; pays de la Région des Amériques
Basse	25 % les plus bas	85–100 %	Pays de la Région des Amériques, de la Région européenne et de la Région du Pacifique occidental

#### 4-2-2 Dans les pays de faible mortalité des enfants de moins de 5 ans

##### **Vaccin ROTATEQ®**

L'efficacité de ROTATEQ® a été évaluée de deux façons différentes dans une étude clinique contrôlée contre placebo « Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) ».

1. Dans un groupe de 5 673 nourrissons vaccinés (dont 2 834 inclus dans le groupe vaccin) l'efficacité a été mesurée comme une réduction de l'incidence des gastro-entérites à rotavirus dues aux sérotypes inclus dans le vaccin (G1-G4) et apparaissant au moins 14 jours après la troisième dose de vaccin, pendant toute la première saison épidémique suivant la vaccination.
2. Dans un groupe de 68 038 nourrissons vaccins (dont 34 035 inclus dans le groupe vaccin) l'efficacité protectrice été mesurée comme une réduction du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à rotavirus à partir de 14 jours après la troisième dose.

Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux suivants :

Réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV pendant toute une saison épidémique suivant la vaccination (ROTATEQ n=2 834) % [IC 95 %]						
		Sérotypes				
Maladie grave* (G1-G4)	Tout type de gravité (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98.0 % [88,3 ; 100,0] <sup>†</sup>	74.0 % [66,8 ; 79,9] <sup>†</sup>	74.9 % [67,3 ; 80,9] <sup>†</sup>	63.4 % [2,6 ; 88,2] <sup>†</sup>	82.7 % [< 0 ; 99,6]	48.1 % [< 0 ; 91,6]	65.4 % [< 0 ; 99,3]

\* Gravité définie par un score > 16/24 utilisant une échelle, validée cliniquement, fondée sur l'intensité et la durée des symptômes (fièvre, vomissement, diarrhée et modifications du comportement).

<sup>†</sup> Statistiquement significatif.

Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV jusqu'à deux ans après la vaccination (ROTATEQ n=34 035) % [IC 95 %]					
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94.5 % [91,2 ; 96,6]†	95.1 % [91,6 ; 97,1]†	87.6 % [< 0 ; 98,5]	93.4 % [49,4 ; 99,1]†	89.1 % [52,0 ; 97,5]†	100 % [69,6 ; 100]†

† Statistiquement significatif.

La réduction de l'incidence des gastro-entérites à rotavirus dues à G1-G4 lors de la deuxième saison de rotavirus après vaccination était de 88,0 % [IC 95 % 49, 4 ; 98,7] pour les maladies graves et de 62,6 % [IC 95 % 44,3 ; 75,4] pour les maladies de quelque gravité que ce soit.

Une extension de l'étude REST a été conduite en Finlande. Cette «Finnish Extension Study (FES)» comprenait un sous-groupe de 20 736 nourrissons qui avaient été inclus précédemment dans REST. Ces nourrissons ont été suivis jusqu'à 3 ans suivant la vaccination dans FES.

Dans l'étude REST, 403 hospitalisations ou visites aux urgences (20 dans le groupe vaccin et 383 dans le groupe placebo) associés à des gastro-entérites à rotavirus de type G1-G4 et G9 dans la population per protocole ont été rapportées. Les données complémentaires de FES ont permis d'augmenter ce nombre de 136 hospitalisations ou visites aux urgences supplémentaires dont 9 dans le groupe vaccin et 127 dans le groupe placebo. Au total, 31 % et 25 % des hospitalisations ou visites aux urgences des groupes respectifs proviennent de FES.

Dans les données combinées de REST et de FES, la réduction jusqu'à trois ans suivant la vaccination du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à rotavirus était de :

- 94,4 % [IC 95 %: 91,6 ; 96,2] pour les sérotypes G1-G4,
- 95,5 % [IC 95: % 92,8 ; 97,2] pour le sérotype G1,
- 81,9 % [IC 95 %: 16,1 ; 98,0] pour le sérotype G2,
- 89,0 % [IC 95 %: 53,3 ; 98,7] pour le sérotype G3,
- 83,4 % [IC 95: % 51,2 ; 95,8] pour le sérotype G4,
- et 94,2 % [IC 95: % 62,2 ; 99,9] pour le sérotype G9.

Lors de la troisième année, il n'y a pas eu d'hospitalisations ou de visites aux urgences pour cause de gastro-entérite à rotavirus dans le groupe vaccin (n = 3 112) et un cas (non typable) dans le groupe placebo (n = 3 126).

#### Etude d'efficacité vaccinale chez les nourrissons prématurés<sup>2</sup> :

Dans l'étude REST, le vaccin a été administré à environ 1 000 nourrissons, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. L'efficacité vaccinale était comparable à celle de la population des nourrissons nés à terme ; elle a été estimée à 73 % (IC 95 % [- 2,2 - 95,2]) pour les GEA à rotavirus quelle que soit la gravité et à 100 % (IC 95 % [51 – 100]) pour la réduction des hospitalisations.

#### **Vaccin ROTARIX®**

Une étude clinique randomisée contre placebo a inclus 3 994 enfants (2 646 vaccinés et 1 348 ayant reçu un placebo) dans six pays d'Europe (Tchéquie, Finlande, France, Allemagne, Italie, Espagne)<sup>3</sup>. La sévérité de la gastro-entérite était définie selon l'échelle à vingt points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement.

Après deux doses de ROTARIX®, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours de la 1<sup>ère</sup> et

de la 2<sup>e</sup> année de vie est présentée dans le tableau suivant :

Sérotype	1 <sup>ère</sup> année de vie ROTARIX N=2 572 ; Placebo N=1 302 (§)		2 <sup>ème</sup> année de vie ROTARIX N=2 554 ; Placebo N=1 294 (§)	
<b>Efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères (IC95 %)</b>				
	Tout grade	Sévère <sup>†</sup>	Tout grade	Sévère <sup>†</sup>
G1P[8]	95,6* [87,9;98,8]	96,4* [85,7;99,6]	82,7* [67,8;91,3]	96,5* [86,2;99,6]
G2P[4]	62,0 [<0,0;94,4]	74,7 [<0,0;99,6]	57,1* [<0,0;82,6]	89,9* [9,4;99,8]
G3P[8]	89,9* [9,5;99,8]	100* [44,8;100]	79,7* [<0,0;98,1]	83,1 [<0,0;99,7]
G4P[8]	88,3* [57,5;97,9]	100* [64,9;100]	69,6 [<0,0;95,3]	87,3* [<0,0;99,7]
G9P[8]	75,6* [51,1;88,5]	94,7* [77,9;99,4]	70,5* [50,7;82,8]	76,8* [50,8;89,7]
Souches contenant le génotype P[8]	88,2* [80,8;93,0]	96,5* [90,6;99,1]	75,7* [65,0;83,4]	87,5* [77,8;93,4]
Souches de rotavirus circulantes	87,1* [79,6;92,1]	95,8* [89,6;98,7]	71,9* [61,2;79,8]	85,6* [75,8;91,9]
<b>Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [ IC 95 % ]</b>				
Souches de rotavirus circulantes	91,8* [84;96,3]		76,2* [63,0;85,0]	
<b>Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [ IC 95% ]</b>				
Souches de rotavirus circulantes	100* [80,8;100]		92,2* [65,6;99,1]	

<sup>†</sup> Gastro-entérite sévère définie par un score  $\geq 11$  sur l'échelle de Vesikari.

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité \* Statistiquement significatif ( $p < 0,05$ ).

Une étude clinique randomisée contre placebo d'efficacité vaccinale a été menée chez plus de 20 000 sujets en Amérique Latine. La sévérité des gastro-entérites était définie selon les critères OMS.

L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par sérotype après deux doses de ROTARIX® sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Sérotype	Gastro-entérite sévère à rotavirus (1 <sup>ère</sup> année de vie) ROTARIX N=9009 ; Placebo N=8858 (§)	Gastro-entérite sévère à rotavirus (2 <sup>e</sup> année de vie) ROTARIX N=7175 ; Placebo N=7062 (§)
	<b>Efficacité (%)</b> <b>[IC 95 %]</b>	<b>Efficacité (%)</b> <b>[IC 95 %]</b>
Toute gastro-entérite à rotavirus	84,7* [71,7 ; 92,4]	79,0* [66,4 ; 87,4]
G1P[8]	91,8* [74,1 ; 98,4]	72,4* [34,5 ; 89,9]
G3P[8]	87,7* [8,3 ; 99,7]	71,9 [<0,0 ; 97,1]
G4P[8]	50,8# [<0,0 ; 99,2]	63,1* [0,7 ; 88,2]
G9P[8]	90,6* [61,7 ; 98,9]	87,7* [72,9 ; 95,3]
Souches contenant le génotype P[8]	90,9* [79,2 ; 96,8]	79,5* [67,0 ; 87,9]

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité

\*Statistiquement significatif (p<0,05)

# Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe ROTARIX et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de cinq études d'efficacité\* a estimé à 71,4 % (IC 95 % : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari  $\geq$  11) dues au rotavirus de type G2P[4] pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie.

\*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100 % (IC : 95 % : -1 858,0 ; 100), 100 % (IC 95 % : 21,1 ; 100), 45,4 % (IC 95 % : -81,5 ; 86,6) et 74,7 % (IC 95 % : -386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

*Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés*, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de ROTARIX® a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que ROTARIX® est immunogène dans cette population ; 85,7 % (IC 95 % : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus  $\geq$  20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

L'efficacité de ces deux vaccins a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de type G1, G2, G3, G4 et G9.

#### **4-3 Impact de la vaccination généralisée : études d'observation**

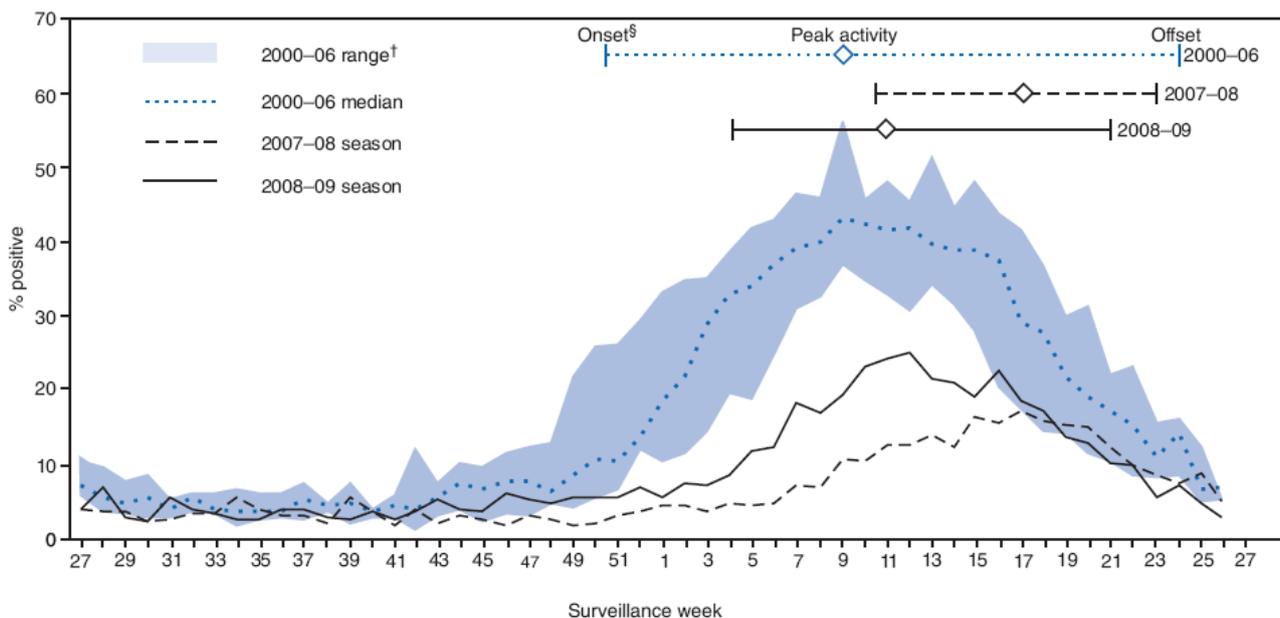
Plusieurs pays développés ont introduit la vaccination des nourrissons contre le rotavirus dans leur calendrier vaccinal. La mise en œuvre d'une vaccination systématique a eu un impact sur l'épidémiologie des GEA à rotavirus, observée à travers de nombreuses études de terrain.

### Aux Etats-Unis

La vaccination a été introduite en février 2006. La surveillance des laboratoires sentinelles par le CDC<sup>4</sup> (réseau NREVSS) a mis en évidence une diminution de l'activité du rotavirus aux États-Unis au cours des deux premières saisons ayant suivi l'introduction du vaccin par rapport à ce qui a été observé de 2000 à 2006 (cf. graphique 1). Au cours des saisons 2007-2008 et 2008-2009, l'activité du rotavirus a débuté plus tard et a été plus courte que la médiane enregistrée entre 2000 et 2006. Toutefois, lors la 2<sup>e</sup> saison vaccinale par rapport à 1<sup>ère</sup> saison vaccinale, le nombre de tests positifs pour le rotavirus a augmenté de 15 %, la durée de l'épidémie a été plus longue et le pic moins retardé. Les auteurs évoquent l'existence de variations importantes de l'incidence des GERV d'une saison à l'autre mais soulignent le besoin d'études complémentaires.

La diminution importante du nombre de tests positifs (64 % la première saison et 60 % la deuxième saison), avec un taux de couverture vaccinale estimé à 31 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, a fait évoquer par le CDC la possibilité d'une protection contre le rotavirus d'enfants non vaccinés (phénomène d'immunité collective).

Graphique 1 : Pourcentage de tests positifs à rotavirus par semaine de surveillance. Laboratoires du Réseau NREVSS USA juillet 2000-juin 2009 d'après MMWR. Octobre 2009 ; 58(41)



Depuis 2006, le réseau NVSN<sup>5</sup>, constitué de trois hôpitaux sentinelles situés dans trois comtés différents (Ohio, New-York et Tennessee), collecte des données épidémiologiques et cliniques sur les enfants de moins de 3 ans consultants et hospitalisés pour GEA. Une recherche de rotavirus est effectuée sur les selles. Les données collectées de janvier à avril de 2006 à 2008 ont été analysées par le CDC : le pourcentage de tests positifs à rotavirus a été de 51 % en 2006, 54 % en 2007 et de seulement 6 % en 2008.

Lors de l'ICAAC 2008, plusieurs études d'observation hospitalière ont été publiées à partir de différentes données (nombre de tests, de consultations, d'hospitalisations) collectées dans des centres hospitaliers chez des enfants présentant des GEA, avec recherche de présence de rotavirus dans les selles (test ELISA), les données obtenues étant comparées aux résultats des années antérieures :

*Figure 1* : Situation des hôpitaux ayant présenté des études d'observation sur l'impact de la vaccination contre le rotavirus à l'ICAAC 2008



- *Children's Hospital de Philadelphie*<sup>6</sup> : comparaison du nombre annuel de cas de GEA communautaires à rotavirus ; il était de 157 cas (de 126 à 187) en moyenne pendant 13 années antérieures à 2007 et de 36 cas observés pendant la saison 2007-2008.

- *St Christopher's Hospital*<sup>7</sup> à Philadelphie : comparaison du nombre d'hospitalisations pour GEA à rotavirus entre plusieurs saisons épidémiques : ce nombre était en moyenne pendant les saisons 2000-2006 de 127 (93 - 178) alors que pendant la saison 2007 il y a eu 92 hospitalisations et 38 pendant celle de 2008.

- *Université de Texas, Galveston*<sup>8</sup> : analyse rétrospective du nombre de GEA sévères à rotavirus (confirmation biologique) observée pendant plusieurs saisons entre octobre 2000 et mai 2008 :

- Oct. 2000 – mai 2001 : n = 156 cas
- Oct. 2004 – mai 2005 : n = 71 cas
- Oct. 2005 – mai 2006 : n = 50 cas
- Oct. 2007 – mai 2008 : n = 10 cas

- *Centre médical de Worcester, Massachusetts*<sup>9</sup> : analyse rétrospective des cas confirmés de GEA à rotavirus par saisons de 2003 à 2008 :

- Oct.-avril de 2003 à 2006 : en moyenne 65,3 cas confirmés (58 - 72)
- Oct.-avril 2007 : 37 cas - Oct.-avril 2008 : 3 cas (diminution de 95 %).

- *Children's Mercy Hospital (CHM) - Kansas City*<sup>10</sup> : Analyse rétrospective des admissions pour GEA à rotavirus ; de 2002 à 2005, 317 cas sont en moyenne observés chaque années et en 2008 62 cas seulement. La diminution des hospitalisations des nourrissons en âge d'être vaccinés est estimée à 88 %.

- *Texas Children's Hospital (TCH) Houston*<sup>11</sup> : Détermination de l'efficacité vaccinale sur le nombre de consultations pour GEA chez les nourrissons de moins de 2 ans, en comparant les nourrissons présentant une GEA à rotavirus confirmée avec trois groupes : les nourrissons présentant une GEA sans rotavirus, les nourrissons présentant une infection respiratoire aiguë et les nourrissons hospitalisés appariés sur l'âge. L'efficacité sur le terrain (pour un schéma de 3 doses) a été estimée de 82 % (IC 95 % [19-96]) à 89 % (IC 95 % [70-96]) selon le groupe contrôle.

Une étude conduite à partir d'une base de données nationale d'une assurance santé<sup>12</sup> (échantillon de plus de 59 000 enfants) a aussi montré, en comparant des enfants vaccinés et non vaccinés, une diminution du nombre de consultations médicales pour GEA à rotavirus de 96 % (IC 95 % [76-100]) et d'hospitalisations de 100 % (IC 95 % [85-100]).

### **En Australie**

La vaccination a été introduite en 2007.

Lambert et col.<sup>13</sup> ont réalisé une étude rétrospective, à partir de laboratoires de l'état du Queensland, en comparant le nombre :

- de tests réalisés et positifs à rotavirus pendant les années 2000-2006 à ceux réalisés en 2007 et 2008 ;
- de notifications de rotavirus de 2006 à 2008.

Le nombre de tests réalisés a diminué de 3 % en 2007 et de 15 % en 2008 associé à une baisse du pourcentage de tests positifs à rotavirus de 45 % en 2007 et de 43 % en 2008. Les notifications ont diminué de 53 % en 2007 et de 65 % en 2008 par rapport à 2006.

L'hypothèse d'un effet indirect de la vaccination a aussi été avancée devant la constatation d'une diminution des tests positifs et des notifications chez les enfants plus âgés, non vaccinés.

### **En Europe**

#### **- Belgique :**

La vaccination remboursée a été introduite dans le calendrier vaccinal national en janvier 2007.

L'étude de Hanquet et al<sup>14</sup>, présentée à l'ESPID 2009, compare le nombre de tests positifs à rotavirus, recensés à partir d'un réseau de laboratoires sentinelles, en 2007 par rapport aux années 2005-2006 (avant la vaccination) : une diminution de 59 % des tests de laboratoire positifs à rotavirus est observée en 2007 chez les enfants de moins d'un an. Le pic saisonnier des infections à rotavirus observé en 2007 est diminué et décalé par rapport à celui des années antérieures.

Cette observation, à partir des laboratoires sentinelles, est confirmée en 2008 (*cf. graphiques 2-3*) : diminution importante du nombre de GEA confirmées à rotavirus et décalage du pic d'incidence.

Graphiques 2 et 3 : Résultats des laboratoires vigies en Belgique (Institut scientifique de santé publique

[http://www.iph.fgov.be/epidemie/epifr/plabfr/plabanfr/08\\_088f\\_v.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemie/epifr/plabfr/plabanfr/08_088f_v.pdf))

Figure 6 : Rotavirus : évolution du nombre de diagnostics par semaine (N 2008, Max et Min 1999-2001, 2005-2007)

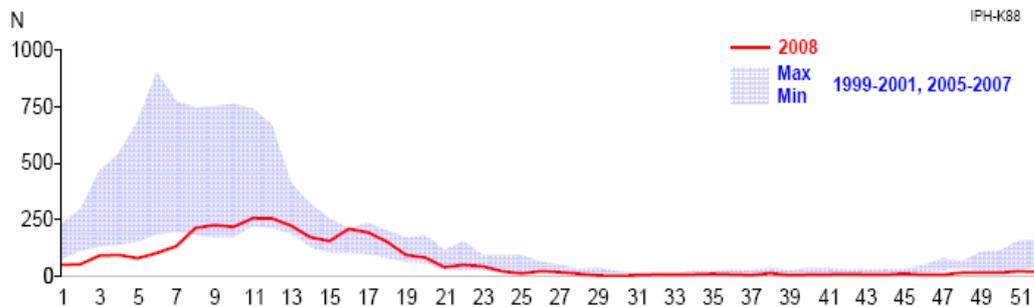
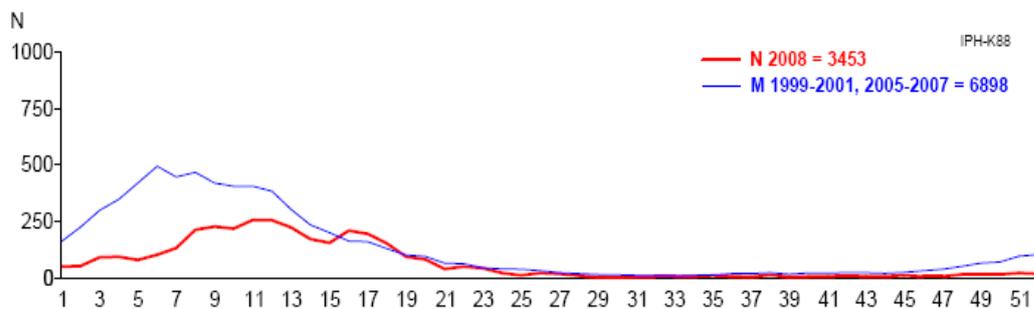


Figure 7 : Rotavirus : évolution du nombre de diagnostics par semaine (N 2008, M 1999-2001, 2005-2007)



- **Autriche**<sup>24</sup> :

La vaccination contre les rotavirus a été incluse dans le programme national de vaccination en juillet 2007. Le taux de couverture vaccinale a été estimé à 85 % en 2008.

L'équipe de Paulke-Korinek<sup>15</sup> a comparé le nombre d'hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les enfants pendant les années 2001-2006 à ceux observés en 2007 et en 2008. Le taux annuel d'hospitalisations est passé chez les enfants de moins d'un an de 2,1/1000 en moyenne de 2001 à 2006, à 1,45/1 000 en 2007 et à 0,6/1 000 en 2008. Pour les enfants âgés d'un an, une diminution plus faible est aussi notée en 2008 ; en revanche aucun changement de taux d'hospitalisation n'est observé chez les enfants de plus de 2 ans.

**En France**

L'étude IVANHOE<sup>16</sup> a évalué l'impact d'une campagne de vaccination contre les rotavirus sur les hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les nourrissons de moins de 2 ans habitant la communauté urbaine de Brest (CUB) par épidémie.

- *Présentation de l'étude* :

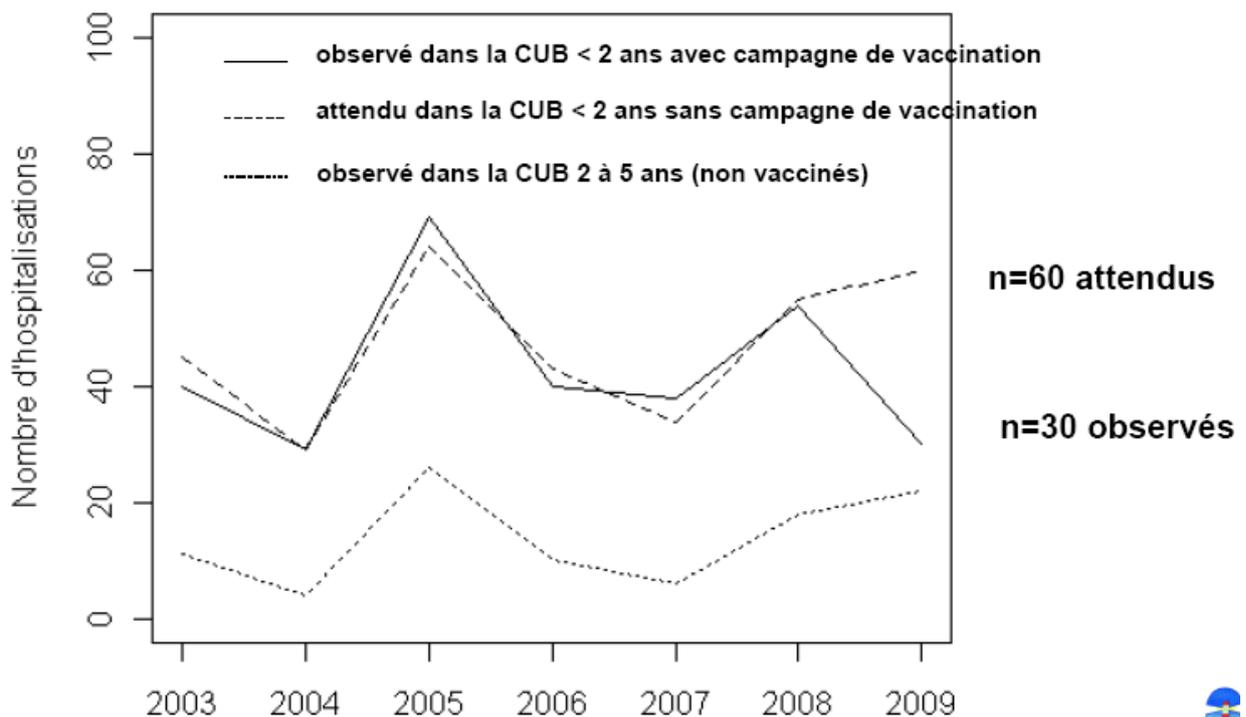
Il s'agit d'une étude de cohorte prospective. Les données recueillies rétrospectivement à partir de juin 2002, puis prospectivement dès décembre 2006 au CHU de Brest ont permis de modéliser la survenue des GEA à rotavirus.

Les nourrissons de la région de Brest ont été vaccinés par ROTATEQ® depuis mai 2007 par différents professionnels de la région de Brest (médecins généralistes, pédiatres, centres de PMI).

- *Résultats* :

- Dans la CUB, 4 318 enfants ont été inclus dans l'étude : 2 216 (soit 51,3 %) ont reçu 1 dose de vaccin ; 2 034 ont reçu 3 doses de vaccin, soit une couverture vaccinale (CV) de près de 47 %. Le délai médian entre 2 doses est de 32 jours, conforme à l'AMM du vaccin.
- Lors de l'épidémie 2008-2009, le nombre observé d'hospitalisations de nourrissons de moins de 2 ans pour GEA à rotavirus a été deux fois moindre (IC95 % : [1,5 ; 2,6]) (cf. Figure 2) que le nombre d'hospitalisations estimé par le modèle en l'absence de vaccination (n = 30 observés versus 60 attendus).

**Figure 2** : Nombre d'hospitalisations attendues et observées chez les enfants de moins de 2 ans et chez ceux de 2 à 5 ans dans la CUB de 2003 à 2009



La réduction relative du risque (RRR) d'hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les nourrissons vaccinés était de 98 %, (IC95 % : [83-100]), ( $p < 0,0001$ ) (1/1895 versus 47/2102).

Aucun effet indésirable grave notable n'a été signalé, deux cas d'invagination intestinale aiguë ont été notifiés en adéquation avec le nombre attendu en l'absence de vaccination.

**- Conclusions :**

La campagne de vaccination a permis de diviser par deux les hospitalisations pour GEA à rotavirus avec une couverture vaccinale d'environ 47 % pour 3 doses. L'efficacité de la vaccination sur le terrain est conforme à celle attendue. L'impact sur les infections nosocomiales est en cours d'analyse.

**Au total**

Les études conduites à partir de réseaux de laboratoires sentinelles (Etats-Unis : réseau NREVSS ; Australie : laboratoires du Queensland ; Belgique : laboratoires vigies) montrent, dans l'année suivant l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons, une nette diminution du nombre de GEA avec tests positifs à rotavirus et une modification de la courbe épidémique des infections à rotavirus observée les années antérieures (aplatissement et décalage du pic saisonnier). Les résultats obtenus lors de ces études ont aussi suggéré la possibilité d'une immunité de groupe

induite par la vaccination : soit parce que, la diminution de tests positifs observée était supérieure à ce qui était attendu au vu du taux de couverture vaccinale estimé soit parce que le nombre de tests positifs chez des enfants non vaccinés était aussi diminué.

Les études réalisées au niveau de centres hospitaliers, malgré les différents biais inhérents à ce type d'études et les différences de méthodes utilisées, donnent des résultats cohérents : diminution du nombre de consultations pour GEA à rotavirus (avec confirmation biologique) et des hospitalisations dues à ces infections. L'étude menée en France (IVANHOE), dans la région de Brest, confirme ces observations : elle montre une division par deux du nombre d'hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les nourrissons de moins de 2 ans, avec une couverture vaccinale estimée à 47 % environ.

---

### **Références bibliographiques**

- 1 - OMS. Le point sur les vaccins antirotavirus. WER/ REH. 2009; 84(51-52) : 533-540.
- 2 - Goveia MG et al, Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 ; 26(12): 1099-1104.
- 3 - Vesikari T. et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007; 370(9601): 1757-176.
- 4 - MMWR. Reduction in rotavirus after vaccine introduction--United States, 2000-2009. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 ; 58(41): 1146-1149.
- 5 - MMWR. Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity - United States, November 2007--May 2008. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 ; 57 : 1-4.
- 6 - Clark HL et al. Decline in rotavirus gastroenteritis presenting to the Children Hospital of Philadelphia after introduction of pentavalent rotavirus vaccine. Abstract 48th ICAAC 2008.
- 7 - Daskalaki I, Wood SJ, Inumberable YM. et al. Epidemiology of Rotavirus-Associated Hospitalizations Pre- and Post-Implementation of Immunization: North Philadelphia, 2000-2008. Abstract 48th ICAAC 2008.
- 8 - Patel JA, Loeffelholz M. Reduction of severe rotavirus gastroenteritis following the routine use of live, oral, pentavalent rotavirus vaccine. Abstract G1-433 ; 48th ICAAC 2008.
- 9 - Hatch S, Fontecchio S, Gibson L. et al. Rapid Decline in Pediatric Rotavirus Cases Following Introduction of Rotavirus Vaccine. Abstract G1-436 ; 48th ICAAC 2008.
- 10 - Harrisson CJ, Jackson M, Olson-Burgess C. et al. Fewer 2008 Hospitalizations for Rotavirus (RV) in Kansas City, Two Years Post RV Vaccine. Abstract G1-435 ; 48th ICAAC 2008.
- 11 - Boom J et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine (RV5) in US clinical practice. Abstract G2-374 ; 48th ICAAC October 2008.

---

12 - Mast T, Wang F, Goli V. et al. Post-Licensure Effectiveness of RotaTeq in Preventing Gastroenteritis. Abstract 48 th ICAAC October 2008.

13 - Lambert SB et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. Med J Aust 2009;191:157–60.

14 - Hanquet G et al. Rotavirus vaccines: Impact on disease trends in Belgium. ESPID 2009. Abstract O25. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28(6).

15 - Paulke-Korinek M. et al. The effect of a national vaccination program on the incidence of rotavirus-gastroenteritis associated hospitalisations in Austria. ESPID 2009. Abstract P607. Ped Inf Dis J. 2009; 28(6).

16 - Gagneur A et al. Impact d'une campagne de vaccination des nourrissons sur les hospitalisations pour gastro-entérite aiguës à rotavirus : étude prospective sur la communauté urbaine de Brest. Étude IVANHOE. RICAI 2009. Communication 32-60.

## 5 – Tolérance des vaccins

Les principaux risques potentiels identifiés avec les vaccins ROTATEQ® et ROTARIX® étaient les invaginations intestinales aiguës (IIA) et, pour ROTATEQ®, la maladie de Kawasaki. Des suivis complémentaires du système de pharmacovigilance habituel ont été mis en place après la mise sur le marché des vaccins pour étudier ces risques, notamment celui d’IIA.

### 5-1 Historique du vaccin rotavirus Rotashield®

Rotashield® a été le premier vaccin anti-rotavirus oral mis sur le marché aux Etats-Unis en octobre 1998. Ce vaccin tétravalent (G1-4) recombinant rhésus humain avait un schéma vaccinal de 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois. Il a été retiré du marché début 2000 suite à l’observation d’un taux accru d’invagination intestinale aiguë (IIA).

Quinze cas d’IIA ont été notifiés au VAERS depuis la commercialisation de ce vaccin jusqu’au 1<sup>er</sup> juin 1999 pour une estimation d’1,5 million de doses administrées (83 % des doses vendues). Le risque d’IIA était plus élevé entre 3 et 14 jours après la 1<sup>ère</sup> dose. Ainsi, 13 cas étaient observés après l’administration de la 1<sup>ère</sup> dose dont 11 cas dans la semaine suivant la vaccination.

La majorité des IIA post-vaccination par Rotashield® était observée au décours de la 1<sup>ère</sup> dose chez des enfants âgés de plus de 4 mois (âge naturel des IIA).

Le risque associé à la vaccination par Rotashield® a été initialement établi à 1 cas pour 2 500 vaccinés puis rectifié, suite à diverses analyses rétrospectives, à 1 pour 10 000 vaccinés.

Le GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) a conclu que le risque d’IIA associé au vaccin Rotashield® était supérieur chez les enfants vaccinés âgés de plus de 2 mois et qu’il n’y avait pas de données suffisantes pour conclure que la vaccination avant 2 mois était associée à un risque plus faible. Ainsi, la possibilité que le risque d’IIA soit lié à l’âge doit être prise en compte dans l’évaluation des vaccins rotavirus<sup>1</sup>.

### 5-2 Résumé des plans de gestion des risques (PGR) européens en cours

	<b>PGR ROTARIX®</b> (version en cours du 4/09/2009)	<b>PGR ROTATEQ®</b> (version en cours du 07/2008)
<b>Risques identifiés</b>	Aucun	Urticaire
<b>Risques potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Invagination intestinale aiguë</b></li> <li>- Décès liés à la pneumonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Invagination intestinale aiguë</b></li> <li>- <b>Maladie de Kawasaki (ajouté en nov. 2007)</b></li> <li>- Hématochésie</li> <li>- Transmission du virus vaccinal</li> <li>- Modifications des souches</li> <li>- Réactions d’hypersensibilité.</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efficacité du vaccin en vie réelle</li> <li>- Impact sur la diversité génétique des souches en circulation</li> <li>- Stabilité génétique du virus</li> <li>- Transmission du virus vaccinal</li> <li>- Administration à des nourrissons prématurés</li> <li>- Administration à des nourrissons avec un déficit immunitaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les immunodéprimés</li> <li>- Efficacité du vaccin en vie réelle</li> <li>- Détection des signaux de tolérance non anticipés.</li> </ul>

## **5-3 Suivi post-AMM des invaginations intestinales aiguës (IIA)**

### **5-3-1 Bilan international de pharmacovigilance**

	<b>ROTARIX®</b>	<b>ROTATEQ®</b>
Période analyse	14/07/2004-11/01/2010	28/11/2005-27/11/2009
Données de ventes Monde	- 68 402 863 doses dont 2 752 185 en Europe - 34 201 432 enfants vaccinés dont 1 376 093 en Europe (avec hypothèse 2 doses/enfant)	- 36 370 342 doses dont 1 752 462 en Europe - 12 123 447 enfants vaccinés dont 584 154 en Europe (avec hypothèse 3 doses / enfant)
Nombre cas IIA confirmés (Niveau 1 de la classification de Brighton)	262	515
Taux de notifications	0,4 pour 100 000 doses	1,4 pour 100 000 doses

#### **ROTATEQ®**

Sur les 590 cas d'IIA rapportés entre le 28 novembre 2005 et le 27 novembre 2009, 501 sont survenus aux Etats-Unis.

La sex-ratio H/F est de 1, 33. L'âge de survenue variait de 4 à 64 semaines avec un âge médian à 8 semaines.

Cinq-cent-quinze cas (87 %) étaient confirmés (niveau 1 de la classification de Brighton).

Date de survenue par rapport au nombre de doses administrées :

- Cent cinquante quatre cas (26 %) étaient survenus après la 1<sup>ère</sup> dose (*soit un risque associé de 0,13 pour 10 000 vaccinés*) dont 46 (30 %) dans les 7 jours,
- 202 cas (34 %) après la 2<sup>e</sup> dose,
- 152 cas (26 %) après la 3<sup>e</sup> dose,
- 2 après une 4<sup>e</sup> dose,
- et 80 pour lesquels la dose n'était pas connue.

Le délai de survenue (quelle que soit la dose) connu pour 552 cas variait de 1 à 702 jours avec une médiane de 24 jours. Parmi ces cas, 137 cas (25 %) survenaient entre 1 et 7 jours après la vaccination et 259 cas (47 %) entre 1 et 21 jours après la vaccination.

Le MMWR du 6 février 2009<sup>1</sup> note une augmentation du risque d'invagination une semaine après l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de ROTATEQ® comparé à la deuxième et troisième semaine. Patel et coll.<sup>2</sup>, à partir des données recueillies par le VAERS entre février 2006 et septembre 2008, concluent qu'il ne semble pas y avoir d'association avec des IIA mais ces données ne permettent pas d'exclure un risque faible (RR entre 0 et 7 jours après la 1<sup>ère</sup> dose =1,71 ; [IC<sub>95%</sub> : 0,97-3,01]). Une étude australienne de Buttery J et coll., présentée à l'ESPID 2010 (résultats non encore publiés), à partir de données de deux réseaux de surveillance (centres hospitaliers et pédiatres), note un risque plus élevé d'IIA dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin, même si l'incidence globale d'IIA ne semble pas augmentée.

#### **ROTARIX®**

Au 11 janvier 2010, 358 cas d'invagination intestinale ont été rapportés depuis la mise sur le marché dont 262 cas confirmés (Niveau 1 de la classification de Brighton).

Pour les 21 cas rapportés entre le 12 juillet 2009 et le 11 janvier 2010, le sex-ratio H/F était de 1.28, l'âge de survenue variait de 6 semaines à 8 mois avec un âge médian à 3 mois.

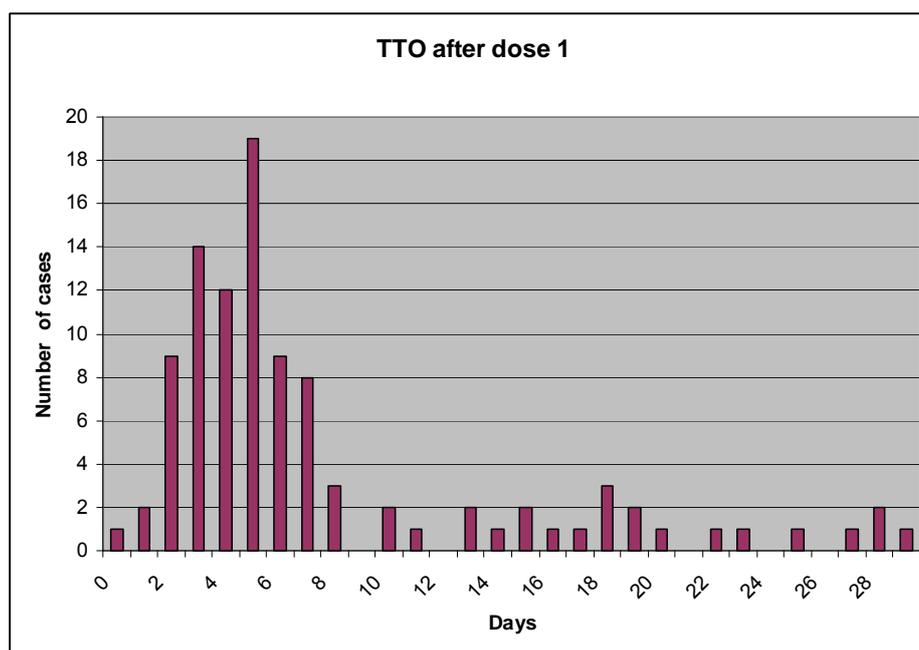
Parmi les cas confirmés :

- 158 cas (60 %) sont survenus dans les 30 jours suivant la vaccination par ROTARIX®,
- 91 cas (35 %) au-delà de 30 jours après la vaccination par ROTARIX®
- et 13 cas pour lesquels le délai d'apparition était manquant.

Parmi les cas survenant 30 jours après la vaccination :

- 100 cas (63 %) survenaient après la 1<sup>ère</sup> dose (*soit un risque associé de 0,03 pour 10 000 vaccinés*),
- 33 (20 %) après la 2<sup>e</sup> dose,
- et 25 (16 %) pour lesquels la dose n'était pas connue.

**Graphique 1** : Délai d'apparition (TTO=Time To Onset) des cas d'IIA confirmés dans les 30 jours suivant la 1<sup>ère</sup> administration de ROTARIX® (n = 100)



La distribution des IIA notifiées après la première dose en fonction du délai d'apparition met également en évidence un excès d'IIA entre J2 et J8 (*Graphique 1*). Il semble donc pertinent de cibler cette période.

Le calcul du risque est présenté dans le *tableau 1* ci-après.

Pour ce calcul, les cas pour lesquels la dose et/ou la date de survenue étaient manquantes ont été redistribués en se basant sur la répartition observée chez les cas renseignés. Ainsi, 55,6 % (95/171) des 13 cas sans date de survenue ont été réattribués à la période 0-6 jours.

Le risque d'IIA des enfants vaccinés par ROTARIX® entre 0 et 6 jours après la 1<sup>ère</sup> dose a ainsi été estimé à 2,49 cas par million d'enfants vaccinés suivis une semaine. Ce risque est multiplié par 6,7 par rapport à la moyenne des trois autres risques calculés (entre 0 et 6 jours après la 2<sup>e</sup> dose, entre 7-29 jours après la 1<sup>ère</sup> dose et entre 7-29 jours après la 2<sup>e</sup> dose).

En partant de l'hypothèse que la notification est exhaustive, le risque attribuable à la vaccination par ROTARIX® est de 2-2,3 cas par million d'enfants vaccinés suivis une semaine.

*Tableau 1* : Nombre de cas rapportés à 30 jours et calcul du risque d’IIA pour ROTARIX®

Cas confirmés	Vaccinés		Total
	34 201 432 dose 1	34 201 432 dose 2	
<b>0 à 6 jours</b>	<b>85</b>	<b>17</b>	<b>102</b>
7 à 29 jours	43	26	69
0 à 29 jours	128	43	171
	Risque pour 1 million d'enfants suivis une semaine		
0 à 6 jours	<b>2,49</b>	0.50	
7 à 29 jours	0.38	0.23	

### 5-3-2 Bilan national de pharmacovigilance

	<b>ROTARIX®</b>	<b>ROTATEQ®</b>
Période analyse	<b>29 mai 2006 - février 2010</b>	<b>8 janvier 2007 - février 2010</b>
Données de ventes	- 378 554 doses, - 189 277 enfants (hypothèse 2 doses/enfant)	- 72 336 doses, - 24 112 enfants (hypothèse 3 doses/enfant)
Nombre cas IIA (Tout critère classification de Brighton)	22	3
Taux de notifications	5,8 pour 100 000 doses	4,1 pour 100 000 doses

#### **ROTATEQ®**

Trois cas graves d’IIA d’évolution favorable ont été rapportés après vaccination par ROTATEQ® pour environ 72 336 doses vendues sur le marché national depuis le 8 janvier 2007, soit un taux de notifications de l’ordre de 12,4 cas pour 100 000 enfants vaccinés.

Pour le premier cas, l’effet indésirable est survenu chez un garçon âgé de 3 mois, 12 jours après la seconde dose vaccinale. Les deux observations restantes concernent l’apparition d’une invagination intestinale aiguë chez deux nourrissons dont une fille (sexe non renseigné pour l’autre cas) âgés de 5 mois, 24 jours après la troisième dose et 33 jours après la seconde dose vaccinale.

L’évolution a été favorable pour l’ensemble des cas sous traitement adapté (lavement dans deux cas et intervention chirurgicale pour le cas restant).

#### **ROTARIX®**

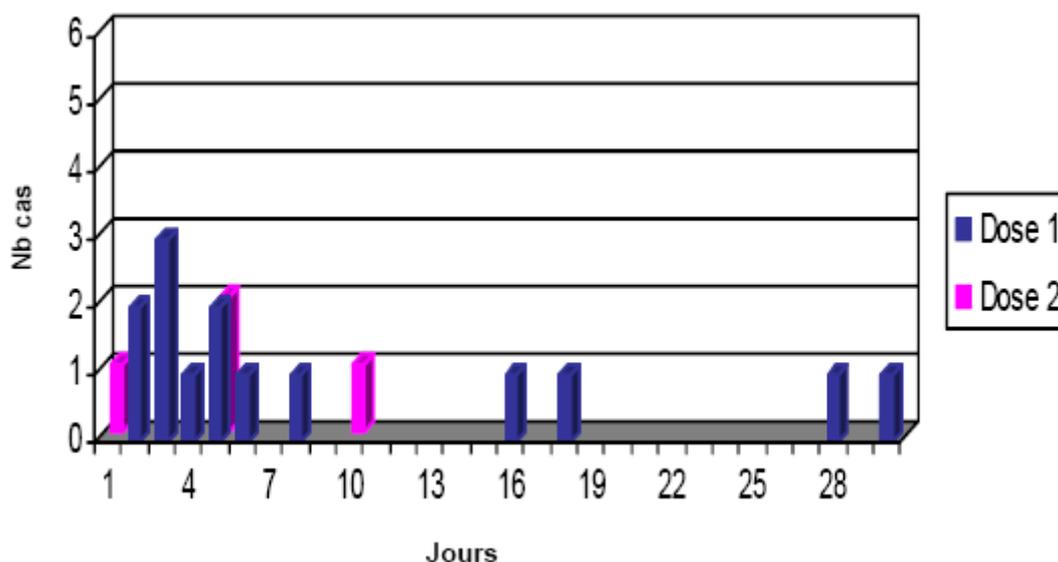
Vingt-deux cas graves d’invagination intestinale ont été colligés par le système national de pharmacovigilance depuis le 29 mai 2006 jusqu’à ce jour pour 378 554 doses distribuées en France, soit un taux de notifications de l’ordre de 11,6 pour 100 000 enfants vaccinés.

Dix-huit d’entre eux sont survenus dans les 30 jours suivants la vaccination. Il s’agissait de 9 garçons et de 9 filles (sex-ratio H/F : 1,0) d’âge moyen 3,2 mois au moment de la survenue de

l'effet (extrêmes : 1-5 mois). Le délai moyen d'apparition était de 8,5 jours après l'administration de la dose (extrêmes : 2 heures- 30 jours). Treize cas (72,2 %) sont survenus après la première dose et les observations restantes après la seconde. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des cas soit spontanément (2 cas) soit sous traitement adapté (lavement dans 10 cas et intervention chirurgicale dans 6 cas).

Parmi ces dix-huit cas, douze d'entre eux (66,7 %) sont survenus dans les 7 jours suivant l'administration de la dose. Il s'agissait de 7 garçons et de 5 filles (sex-ratio H/F : 1. 4) d'âge moyen 3,1 mois au moment de la survenue de l'effet (extrêmes : 2 - 5 mois). Le délai moyen d'apparition était de 3,6 jours après l'administration de la dose (extrêmes : 2 heures-6 jours). Neuf cas sont survenus après la première dose et les observations restantes après la seconde. L'évolution était favorable pour l'ensemble des cas soit spontanément (2 cas) soit sous traitement adapté (lavement dans 4 cas et intervention chirurgicale dans 6 cas).

*Graphique 2* : Délai d'apparition des cas d'IIA survenus dans les 30 jours suivant la vaccination par ROTARIX® (n=18)



### 5-3-3 Résultats d'études disponibles

#### **ROTATEQ® :**

- Etude de l'incidence des IIA chez les enfants de moins de 2 ans avant l'introduction d'une vaccination de routine en Allemagne via le réseau ESPED.

L'ESPED (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) est un réseau hospitalier de surveillance nationale des maladies pédiatriques établi en Allemagne depuis 1992. 248 services de pédiatrie (sur les 373 existants) ont participé à l'étude de l'incidence des IIA chez les enfants d'âge inférieur à 2 ans, c'est-à-dire ont notifié au moins 1 cas d'IIA.

Entre janvier 2006 et décembre 2007, 1 570 cas d'IIA ont été notifiés, dont 1 232 validés.

Parmi les cas validés, le sex-ratio était de 2/1 et l'âge moyen de survenu était de 28,2 mois. 54 % des cas étaient âgés de moins de 2 ans.

L'incidence annuelle des IIA (cas validés niveau 1 de la définition de Brighton) était de 27,3 pour 100 000 enfants de moins de 1 an et 24,2 pour 100 000 enfants de moins de 2 ans.

Les données d'incidences disponibles dans la littérature (d'après Patel et al, incidence moyenne chez les nourrissons de 57 pour 100 000 enfants années<sup>3</sup> ; selon une revue de la littérature réalisée

en 2006<sup>4</sup>, l'incidence observée dans les services d'urgence variant de 75 à 100 cas pour 100 000 enfants par an et de 66 à 224 cas pour 100 000 enfants hospitalisés) laissent suspecter une non exhaustivité des cas.

Ainsi, afin de corriger les incidences estimées, une étude complémentaire de capture-recapture à deux sources a été mise en place. Le rapport final est prévu pour le 2<sup>e</sup> trimestre 2010.

- Evaluation post AMM de la tolérance aux Etats-Unis (protocole P019)

Une cohorte prospective d'enfants vaccinés par ROTATEQ® a été constituée via le réseau d'une compagnie d'assurance maladie et les enfants ont été évalués 30 jours après la vaccination.

Les inclusions se sont déroulées de février 2006 à décembre 2007.

85 150 nourrissons ont reçu au moins une dose de vaccins et 53 923 les 3 doses, soit au total 17 433 personnes-années(PA).

Cette cohorte de patients a été comparée à deux autres cohortes :

- une cohorte contemporaine de nourrissons vaccinés par DTaP® (62 617 patients soit 12 339 personnes-années) ;
- et une cohorte historique de nourrissons vaccinés par DTaP® avant la mise sur le marché de ROTATEQ® (100 000 patients soit 20 938 personnes-années).

L'ensemble des cas a été validé par deux comités indépendants.

Ainsi, 6 cas d'IIA (0,3/1 000 PA) ont été confirmés dans la cohorte « vaccinés ROTATEQ® » versus 5 cas dans la cohorte « DTaP contemporaine » (0,4/1 000 PA), soit un risque relatif de 0,8 [0,2-3,5] et 5 cas dans la cohorte DTaP historique (0,2/1 000 PA), soit un risque de 1,4 [0,4-6,0]].

### **5-3-4 Etudes en cours et résultats à venir**

#### **ROTARIX® :**

- Etude post AMM Mexique :

L'étude a démarré en janvier 2008 dans les 222 hôpitaux pédiatriques des soins médicaux de l'Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) dans lesquels 40 % de la population mexicaine est affiliée. L'IMSS suit notamment une cohorte de 575 000 naissances chaque année.

L'objectif principal de l'étude mexicaine est d'évaluer l'association temporelle entre l'administration du ROTARIX® et la survenue d'IIA (confirmées) dans les 31 jours suivant la vaccination.

L'un des objectifs secondaires de l'étude est de comparer l'incidence des décès liés à une pneumopathie. La surveillance des décès infantiles liés à la pneumonie a été arrêtée à cause des difficultés d'inclusions et de la mise à disposition de nouvelles données cliniques confirmant l'absence de lien entre la vaccination et la survenue de décès par pneumonie (étude de phase III en Afrique, bras ROTARIX® (n = 51 620) versus bras placebo (n = 42 933)).

Le nombre d'hôpitaux participants a donc été réduit à 66 hôpitaux, en ne conservant que les hôpitaux possédant un service d'urgences pédiatriques.

Cette étude est une étude cross-over où chaque cas est son propre témoin.

En décembre 2009, 481 cas d'IIA dont 420 vaccinés (sur 660 prévus) ont été inclus.

Un total de 660 enfants vaccinés permettra d'exclure :

- avec la 1<sup>ère</sup> dose (avec une puissance de 85,5 %) une IR (incidence relative) d'IIA chez les enfants de moins d'1 an de 2,67 dans les 31 jours après vaccination (limite supérieure de 95,5 % IC d'une IR < 2,67).
- avec la deuxième dose (avec une puissance de 80,7 %) une IR d'IIA chez les enfants de

moins d'1 an de 1,59 dans les 31 jours après vaccination (limite supérieure 95,5 % IC d'une IR < 1,59).

L'analyse intermédiaire sur 360 enfants est prévue pour fin 2010.

- Etude post-AMM aux Etats-Unis :

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'incidence de l'IIA (confirmée) dans les 60 jours après l'administration du ROTARIX® et l'incidence de l'IIA (confirmée) dans les 60 jours après l'administration du polio virus inactivé dans la cohorte de contrôle.

La population de l'étude est composée de cohortes de naissance issues d'organismes d'assurance maladie, éligibles pour la vaccination contre le rotavirus selon les recommandations de routine.

L'étude a été mise en place le 20 avril 2009.

Au total, 5 082 enfants vaccinés par ROTARIX® (9 % des 55 700 initialement prévus dans le protocole) ont été inclus. Les contrôles sont appariés sur l'âge à la 1<sup>ère</sup> vaccination, le lieu de la vaccination, le sexe et le trimestre de la vaccination.

Un total de 55 700 enfants inclus dans la cohorte ROTARIX® permettra de détecter, avec une puissance de 80 %, une augmentation du risque relatif d'IIA de 2,5 ou plus ( $\alpha = 0,05$ ).

Le rapport final est attendu pour le 31 mars 2012.

### **ROTARIX®/ ROTATEQ® :**

- Etude Epistudy en France

L'étude Epistudy est une étude cas-témoin mise en place au sein des services de pédiatrie, de chirurgie pédiatrique et des urgences des centres hospitaliers du grand Est (dont 7 centres hospitaliers de type CHU). Les objectifs sont de surveiller l'incidence annuelle de l'IIA et d'étudier les principaux facteurs de risque d'IIA chez l'enfant de moins de 1 an.

Au 12 mars 2010 ont été inclus :

- 99 cas d'IIA dont 59 validés par le Comité de diagnostic (niveau 1 de la classification de Brighton) et 9 suspectés,
- 396 témoins appariés sur l'âge (intervalle accepté de 1 semaine maximum), le sexe et le lieu de consultation.

L'étude a été mise en place au 4<sup>e</sup> trimestre 2007 et se terminera au 4<sup>e</sup> trimestre 2011.

### **5-4 Autres risques suivis en post-AMM**

#### Risques de maladie de Kawasaki

- ROTATEQ® :

Lors de l'étude de ROTATEQ® contre placebo, 5 cas de la maladie de Kawasaki ont été rapportés sur 36 150 nourrissons ayant reçu le vaccin (< 0,1 %) et 1 cas sur 35 536 nourrissons ayant reçu le placebo (< 0,1 %) donnant un risque relatif (RR) de 4,9 [IC 95 % 0,6 ; 239,1] (non statistiquement significatif).

Dans le bilan international de pharmacovigilance actualisé au 27/11/2009 pour ROTATEQ® : 39 cas ont été notifiés (taux de notification de  $0,11/10^5$ ) ; les sujets ont un âge médian de 3 mois, le délai médian de survenue après le vaccin est de 13 jours.

Dans les études cas observés / cas attendus pour ROTATEQ® (données SPM-SD) : le nombre de cas observés est inférieur à celui des cas attendus pendant la période de 30 jours après la vaccination, dans le cadre des trois hypothèses envisagées de variation du pourcentage de doses réellement administrées et du pourcentage de cas notifiés (hypothèse 1 : 100 % de doses réellement administrées et 100 % de cas observés notifiés; hypothèse 2 : 75 % / 75 % et hypothèse 3 : 50 % / 50 %).

- Dans le bilan international de pharmacovigilance actualisé au 11/01/2010 pour ROTARIX® : 2 cas signalés chez deux nourrissons âgés de 8 et 11 semaines, respectivement (0,003/100 000 doses).

#### Autres risques

- Choc anaphylactique : 1 cas notifié pour ROTARIX®, 1 cas notifié pour ROTATEQ®
- Echec vaccinal confirmé :
  - o 159 cas pour ROTARIX® (taux de notification de 0,23/10<sup>5</sup>),
  - o 97 cas pour ROTATEQ® (taux de notification de 0,27/10<sup>5</sup>).

### **5-5 Conclusions**

Les données issues du suivi de pharmacovigilance disponibles avec les vaccins contre le rotavirus sont en faveur d'une augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin.

En raison de l'identification de ce signal avec ROTARIX®, le laboratoire GSK a déposé auprès de l'Agence Européenne (EMA) une demande de modification de l'information de la section 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à ce sujet en juillet 2009. Ces modifications ont été validées par le CHMP en février 2010. A ce jour, aucune analyse supplémentaire de ce dossier n'est prévue par l'EMA.

Le risque attribuable au vaccin ROTARIX® a été estimé par l'Afssaps, sous l'hypothèse que la notification était exhaustive, entre 2 et 2,3 cas par million d'enfants vaccinés suivis une semaine. Le risque associé à la vaccination par Rotashield® avait été estimé à 1 cas pour 10 000 enfants vaccinés.

Pour ROTATEQ®, les observations actuelles n'ont pas permis d'exclure un risque faible d'IIA dans les 7 jours suivants la première dose de la vaccination.

Il est également important de noter que l'âge moyen de survenue des IIA des enfants vaccinés est de 2 mois pour ROTATEQ® et 3 mois pour ROTARIX®. L'âge moyen de survenue des IIA chez les enfants non vaccinés est habituellement situé entre 5 et 7 mois.

Le rapport périodique de synthèse de sécurité n° 9 (PSUR), couvrant la période du 12 juillet 2009 au 11 janvier 2010, a été reçu en mars et est en cours d'évaluation par le pays rapporteur (Belgique). Celui-ci devrait délivrer un rapport d'évaluation, incluant notamment l'analyse des données cumulatives de sécurité, sous 3 mois.

Les études post-AMM n'apportent pas d'élément supplémentaire sur l'association entre vaccination et IIA, soit à cause d'une puissance insuffisante soit parce que les résultats ne sont pas encore disponibles (rapport intermédiaire de l'étude mexicaine attendu fin 2010).

En Europe, aucune étude n'est en mesure d'évaluer le signal observé en post-AMM 7 jours après la 1<sup>ère</sup> dose par manque de puissance.

Ainsi GSK s'est engagé auprès de l'EMA à étudier, pour fin avril 2010, la possibilité de conduire une étude observationnelle paneuropéenne afin d'évaluer le risque d'IIA après la vaccination par ROTARIX®.

L'étude française (Epistudy) actuellement en cours au CHU de Besançon pourrait permettre de mesurer l'association entre vaccination anti-rotavirus et IIA, sous réserve que le nombre de sujets exposés à la vaccination anti-rotavirus soit suffisant.

Si le risque d'IIA existe, celui-ci paraît faible, l'évaluation attendue des données périodiques de

sécurité (PSUR), ainsi que les résultats des études pharmaco-épidémiologiques sont nécessaires pour préciser ce risque.

---

### **Références bibliographiques**

1 - Cortese MM and Parashar UD. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis among Infants and Children. Recommendations of the advisory Committee on immunization practices (ACIP). MMWR. 2009; 58 (RR-2): 1-25. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5802.pdf>

2 - Patel MM et al. Intussusception and rotavirus vaccination : a review of the available evidence. Expert Rev.Vaccines. 2009;8 (11): 1555-1564.

3 - Huppertz HI et al. Intussusception Among Young Children in Europe. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(suppl 1): S22–S29.

## 6 – Contamination virale des vaccins disponibles sur le marché

La découverte de la présence d'ADN du PCV-1 dans ROTARIX® s'est déroulée de manière relativement fortuite par une équipe de recherche universitaire (Pr E. Delwart, University of California, San Francisco). L'équipe a utilisé une technique de séquençage à haut débit qui permet d'analyser un très grand nombre de séquences nucléotidiques potentiellement présentes dans un échantillon biologique. Par comparaison avec les séquences publiées en utilisant le logiciel BLAST, il est ensuite possible d'identifier des séquences d'agents infectieux.

Parmi les vaccins disponibles sur le marché, les vaccins vivants atténués ont été choisis comme étant les candidats susceptibles de contenir des séquences virales, dont les 2 vaccins contre le rotavirus (ROTARIX® et ROTATEQ®).

Les résultats obtenus montrent la présence de séquences génomiques du circovirus porcine de type 1 (PCV-1) dans ROTARIX®.

Le laboratoire GSK, informé de ces données, a réalisé, dans un premier temps, des analyses complémentaires documentant les aspects quantitatifs et qualitatifs de la contamination (PCR sur lots de vaccin, sur récolte vrac, sur banques de cellules et lots de semences) et a transmis l'ensemble des résultats à l'EMA pour évaluation des données (pays rapporteur la Belgique) et avis du CHMP (Committee for medicinal products for human use). Depuis, d'autres études ont été menées et renseignent sur la présence de particule infectieuses de PCV-1 dans le vaccin, l'identité génétique du virus contaminant, la présence de ce virus dans les selles des enfants vaccinés.

Sur le plan quantitatif tous les lots de produit fini testés au 29 avril 2010 étaient positifs pour l'ADN du PCV-1 :

- 3 lots cliniques contenant de  $4,29 \times 10^7$  à  $1,68 \times 10^8$  copies/ml,
- 34 lots lyophilisés et 43 lots sous forme liquide avec de  $1,5 \times 10^6$  à  $8,1 \times 10^7$  copies/ml.

L'origine de la contamination a pu être déterminée et se situe en amont de la préparation industrielle du vaccin :

- La banque de cellule primaire (Master Cell Bank = MCB) et la banque de cellules de travail (Working Cell Bank) sont contaminées ;
- Le lot de semence primaire (Master Seed Lot = MSL) et le lot de semence de travail (Working Seed Lot) sont aussi contaminés.

En revanche, les cellules de la pré-MCB et la semence pré-MSL sont négatives suivant la technique employée par le laboratoire sous-traitant (seuil de sensibilité à 100 copies/réaction soit environ  $10^4$  copies/ml ; Vitrology). En conséquence, la contamination provient très probablement de la trypsine porcine utilisée lors de la culture des cellules Vero. Ces résultats confortent l'idée que tous les lots de ROTARIX distribués jusqu'à ce jour sont contaminés.

En ce qui concerne l'aspect qualitatif, bien que les données de microscopie électronique et la recherche d'une expression génique n'ont pas fait la preuve de la présence de particules virales les tests d'infectiosité sur cellules simiennes et porcines sensibles (Vero et PK-15) ont montré la présence de particule de PCV-1 infectieuses dans la récolte issues de la culture cellulaire avant purification et dans le produit fini avant remplissage en flacons.

Le séquençage du génome présent dans ROTARIX indique plus de 98 % d'homologie avec les isolats de PCV-1 connus.

Enfin, l'ADN du PCV-1 a été retrouvé dans les selles de certains des enfants vaccinés dans le cadre des essais cliniques. La détection de l'ADN de PCV-1 est transitoire et intervient 3 à 7 jours après la vaccination.

**Au total**, les analyses conduites à ce jour incitent à penser que tous les lots de ROTARIX® produits depuis l'AMM sont positifs pour l'ADN de PCV-1. La présence de cet ADN est liée au moins partiellement à la présence de particules virale PCV-1 infectieuses.

Le PCV-1 n'est pas décrit comme étant un virus pathogène pour l'homme. Une étude récente réalisée aux Etats-Unis rapporte la présence d'ADN de PCV dans environ 5-6 % des selles d'individus atteints de gastroentérites ainsi que chez les individus en bonne santé. Dans cette étude, l'ADN de PCV est également fréquemment retrouvé dans des produits alimentaires d'origine porcine<sup>1</sup>.

Même si ce circovirus ne présente pas de danger pour la santé publique et bien qu'aucun signal de pharmacovigilance n'ait été rapporté au niveau international, l'Afssaps, dans l'attente des conclusions de l'évaluation complémentaire par l'EMA, a recommandé le 26 mars 2010 à titre de précaution de ne pas initier de vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus avec le vaccin ROTARIX® jusqu'à ce que ces conclusions européennes soient disponibles.

Enfin, très récemment, des études préliminaires menées par le laboratoire Merck sur le vaccin ROTATEQ® suggèrent la présence de fragments d'ADN de PCV-1 et de PCV-2 dans le produit final. Les quantités d'ADN de ces deux virus semblent très inférieures à celles de PCV-1 dans ROTARIX®. Les résultats d'investigations en cours sont attendus pour compléter l'analyse.

---

### **Référence bibliographique**

1 Li L. et al. Multiple diverse circoviruses infect farm animals and are commonly found in human and chimpanzee feces. J Virol. 2010; 84(4): 1674-1682.

## **7- Point sur les études coût-efficacité de la vaccination contre les rotavirus**

### **7 -1 Actualisation de l'étude réalisée en France**

Selon l'analyse cout-efficacité effectuée en 2006, le coût de la vaccination des nourrissons contre les rotavirus en France était, dans l'analyse de base, d'environ 298 000 € par année de vie sauvée et d'environ 138 690 € par QALY (année de vie ajustée sur la qualité) gagnée, au prix de 150 euros pour l'ensemble des doses. Cette vaccination apparaissait peu coût-efficace, en comparaison avec les seuils généralement considérés, à moins de diminuer de façon importante le prix du vaccin<sup>1</sup>.

Une autre analyse a été réalisée avec une mise à jour des données et une modification de certains choix méthodologiques :

- Le suivi a porté jusqu'à l'âge de 5 ans au lieu de 3 ans, hypothèse favorable à la vaccination. Conformément aux données disponibles, la sévérité des gastro-entérites (GEA) à rotavirus a été considérée moindre après l'âge 3 ans ;
- Le nombre d'hospitalisations pour GEA (de 0 à 5 ans), à partir du PMSI, a été actualisé : le calcul donne 54 880 hospitalisations annuelles liées à ce diagnostic, dont 19 000 liées au rotavirus ;
- Le coût des hospitalisations pour GEA à rotavirus a été également actualisé et estimé à 1 122 € sur la base de l'échelle nationale des coûts 2004-2007 (au lieu de 1 240 € en 2006) ;
- Les GEA à rotavirus nosocomiales ont été prises en compte, à partir de 2 méthodes de calcul qui ont donné une fourchette allant de 4 360 à 15 465 cas ; l'hypothèse haute de 15 000 GEA nosocomiales à rotavirus, favorable à la vaccination, a été retenue ;
- Concernant l'efficacité des vaccins, en 2007, un taux constant d'efficacité (à partir de l'efficacité du vaccin monovalent) avait été retenu sur les trois ans. Dans la nouvelle analyse, des efficacités différentes selon le vaccin et selon le temps écoulé depuis la vaccination ont été considérées, sur la base de nouvelles données ;
- Pour les coûts de la vaccination, une analyse séparée a été conduite pour chacun des 2 vaccins, sur la base des prix publics actuels (vaccin monovalent : 137,8 € pour 2 doses, vaccin pentavalent : 161,5 € pour 3 doses), à la place d'un prix unique de 150 € dans l'analyse de 2006 ;
- Les coûts et les bénéfices ont été actualisés avec un taux annuel de 3 %, sur la base des recommandations récentes de l'OMS<sup>2</sup>.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en intégrant les coûts indirects liés aux arrêts de travail des parents, avec ou sans prise en compte de la réduction de la qualité de vie pour l'enfant atteint.

La sensibilité des résultats aux coûts des vaccins a également été étudiée. Un éventuel sur-risque d'invagination intestinale aigüe n'a pas été pris en compte.

Dans la population des moins de 5 ans, l'infection à rotavirus serait responsable annuellement de 296 500 épisodes de diarrhée aiguë par an en France, 131 200 consultations, 19 200 hospitalisations et de 13 décès. Les coûts directs liés au rotavirus sont estimés à 44 millions d'euros.

Sur la base du prix actuel des vaccins, avec le vaccin monovalent, le coût de la stratégie vaccinale, avec une couverture vaccinale de 75 %, serait de 97 millions d'euros, dont 78 millions liés à la dispensation du vaccin et 19 millions liés à la prise en charge des cas de GEA à rotavirus non évités. Le ratio coût-efficacité de la stratégie vaccinale est estimé à 223 000 € par année de vie gagnée, 4 950 € par hospitalisation évitée et 86 000 € par QALY gagnée.

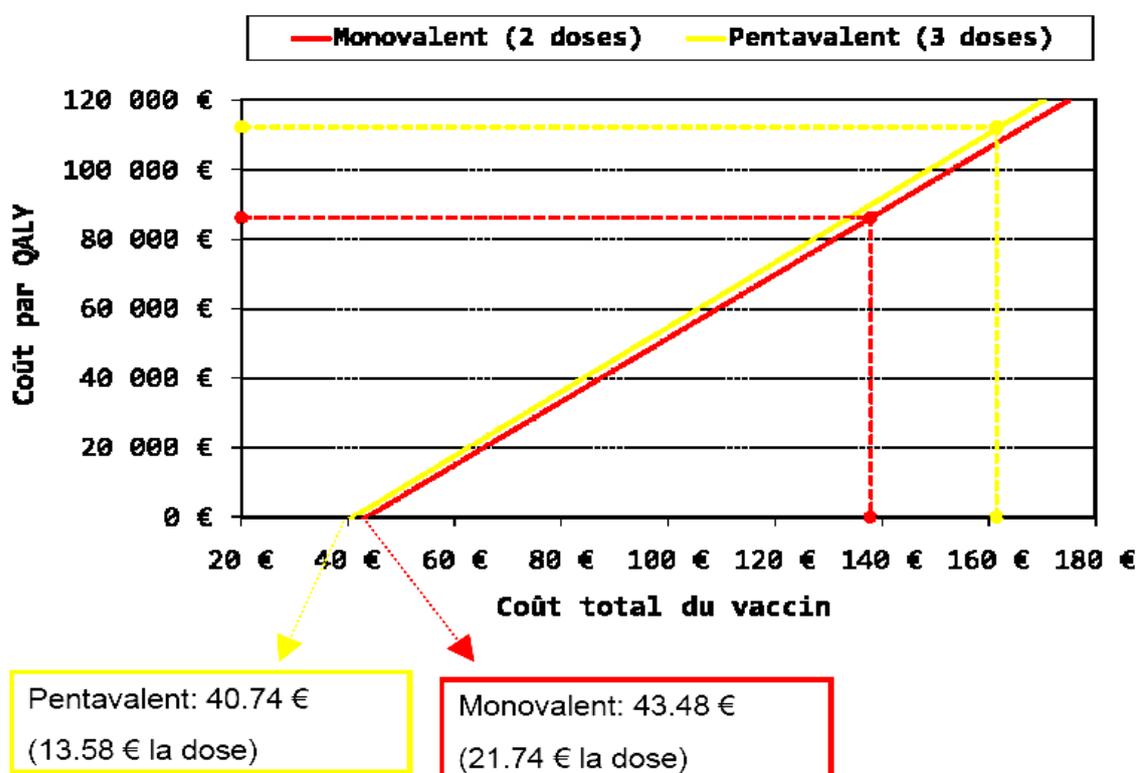
Avec le vaccin pentavalent, le coût de la stratégie vaccinale serait de 112 millions d'euros, dont 91 millions liés à la dispensation du vaccin et 21 millions liés à la prise en charge des cas de GEA à

rotavirus non évités. Le ratio coût-efficacité de la stratégie vaccinale est estimé à 279 000 € par année de vie gagnée, 6 000 € par hospitalisation évitée et 112 000 € par QALY gagnée.

Les coûts indirects relatifs à l'infection à rotavirus en France ont été estimés à 35 millions d'euros par an, soit un coût total annuel de 79 millions liés à la prise en charge des infections à rotavirus en l'absence de programme vaccinal.

L'analyse prenant en compte ces coûts sans prendre en compte les QALY conduit à des ratios coût-efficacité de 153 000 € par année de vie gagnée avec le vaccin monovalent et de 217 000 € par année de vie gagnée avec le pentavalent.

Si l'on prend en compte les QALY mesurant l'impact de la maladie sur la qualité de vie de l'enfant, les ratios coût-efficacité seraient de 83 000 € par année de vie gagnée avec le vaccin monovalent et de 121 000 € par année de vie gagnée avec le pentavalent.



L'instauration d'un programme de vaccination par les nouveaux vaccins contre le rotavirus en France aurait un impact important sur la morbidité liée à ce virus (ainsi diminution attendue du nombre d'hospitalisations d'environ 11 000 par an). L'actualisation de l'évaluation médico-économique de cette stratégie vaccinale révèle, aux prix publics actuels des vaccins, des ratios coût-efficacité plus faibles que dans l'analyse précédente (Cf. avis du CSHPF de 2006), en particulier pour le vaccin monovalent.

Cependant, si l'on considère qu'une stratégie est coût-efficace lorsque son ratio coût-efficacité est inférieur à trois fois le PIB/habitant du pays\* (selon le seuil proposé par l'OMS), par rapport à la prise en charge actuelle, une vaccination par le vaccin pentavalent apparaît peu coût-efficace et une

\* En 2008, le PIB par habitant était de 30 401 euros pour la France entière (source INSEE). Trois fois le PIB/habitant représente donc 91 203 euros.

vaccination par le monovalent à la limite du seuil susmentionné. Ces résultats sont obtenus malgré la prise en compte d'une hypothèse favorable aux vaccins pour l'estimation de l'incidence des infections nosocomiales à rotavirus et l'extension de l'analyse chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. Ces ratios coût-efficacité sont très sensibles à la variation du prix des vaccins.

## **7-2 - Etudes coût-efficacité effectuées dans les autres pays industrialisés sur la vaccination contre les rotavirus**

A la fin 2008, neuf études médico-économiques ayant évalué le ratio coût-efficacité de l'intégration de la vaccination rotavirus dans les calendriers de vaccination avaient été réalisées dans les pays industrialisés (Union européenne, Australie et Amérique du Nord). La comparaison des résultats est rendue difficile par l'existence de deux vaccins aux caractéristiques différentes, mais surtout par les différences dans les méthodologies utilisées. Ces différences portent essentiellement sur la perspective économique retenue (société ou système de santé), les taux d'actualisation, la prise en compte ou non des coûts indirects et des infections nosocomiales, la prise en compte ou non de l'impact de la maladie sur la qualité de vie. De plus, il existe des incertitudes importantes sur les valeurs des paramètres de nature épidémiologique utilisées dans ces études ainsi que sur les estimations de coût.

La prise en compte des sept études ayant inclus des indicateurs de qualité de vie (années de vie gagnées ajustées sur la qualité ou années de vie perdues ajustées sur l'incapacité), et incluant une analyse du point de vue de la société, conduit aux constats suivants :

Dans quatre études (Finlande, Belgique, Pays-Bas 1, Australie), au prix où les vaccins étaient proposés, la vaccination apparaît coût-efficace, voire susceptible, ou presque, de permettre des économies dans deux d'entre eux (Finlande, Australie). Dans les trois autres études (France, Angleterre et Pays de Galles, Pays-Bas 2), le prix du vaccin devrait être diminué d'au moins un facteur 2 pour rendre la vaccination coût-efficace. Les deux autres études, qui n'ont pas pris en compte la qualité de vie concluent que la vaccination n'est pas coût-efficace.

Au total, aucune étude ne conclut que cette vaccination serait très coût-efficace. Les études se répartissent pour moitié environ entre celles concluant que la vaccination contre le rotavirus des nourrissons serait coût-efficace et celles parvenant à la conclusion inverse. Il est difficile de faire la part dans cette divergence entre ce qui revient à des réelles différences et à des différences dans la qualité des estimations, aux différences de prix des vaccins considérés et aux différences des méthodologies utilisées.

Pour essayer de réduire la variabilité liée à ce dernier aspect, une équipe anglaise<sup>3</sup> a repris cinq de ces études (Belgique, Angleterre et Pays de Galles, Finlande, France et Pays-Bas 2) et a appliqué le même modèle aux données des différentes études. Les résultats obtenus étaient peu différents de ceux obtenus lors des analyses nationales en termes de coût-efficacité ou non de la vaccination : dans l'analyse de base, la vaccination apparaît coût-efficace en Finlande uniquement et devient coût-efficace en Belgique et aux Pays-Bas dans certaines analyses de sensibilité. A noter le fait que le prix des vaccins était significativement plus faible en Finlande et, dans une moindre mesure, en Belgique que dans les autres études.

---

## **Références bibliographiques**

1 - Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. [javascript:AL\\_get\(this, 'jour', 'Vaccine.'\);](#)2008. Jan 30; 26(5):706-715.

2 - WHO. Guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes 2008. World Health Organization. Dept. of Immunization, Vaccines and Biologicals.

3 - Jit M et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination : comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009; 27 : 6121-6128.

## **8 – Bilan des décisions des pays développés sur la vaccination contre les rotavirus.**

Une enquête portant sur le statut de la vaccination contre les rotavirus dans les calendriers vaccinaux européens a été menée fin 2008 dans le cadre du projet VENICE<sup>1</sup>, financé par la Commission européenne.

Cette enquête a inclus tous les Etats membres de l'Union européenne, sauf Malte, ainsi que l'Islande et la Norvège.

Dans six pays, les autorités sanitaires avaient, fin 2008, pris des décisions :

- trois avaient intégré ce vaccin à leurs recommandations (Belgique, Autriche, Luxembourg) ;
- trois ne l'avaient pas intégré (France, Espagne, Allemagne).

Depuis, la Finlande a également intégré cette vaccination dans son calendrier vaccinal de routine, de même que la région de Saxe en Allemagne.

Pour trois pays, des recommandations avaient été faites par des experts mais les autorités sanitaires n'avaient pas pris de décision et pour trois pays, la question était en cours d'examen. Pour les seize autres pays, cette question n'avait pas encore été examinée.

Par ailleurs, en 2008, la Suisse a décidé de ne pas introduire la vaccination contre le rotavirus dans son plan national de vaccination du fait d'un rapport cout-bénéfice défavorable et d'une acceptation insuffisante de cette vaccination par les médecins vaccinateurs<sup>2</sup>.

En dehors de l'Europe, la vaccination est recommandée par les autorités sanitaires des Etats-Unis et d'Australie.

En 2009, l'OMS<sup>3</sup> a recommandé d'inclure le vaccin contre le rotavirus destiné aux nourrissons dans tous les programmes nationaux de vaccination, en particulier dans ceux des pays où les décès par diarrhée représentent au moins 10 % de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans.

---

### **Références bibliographiques**

1 - Kudjauw Y et al. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU: preliminary results of a VENICE survey. Eurosurveillance. 2007; 12 (17). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3181>

2 - OFSP. Vaccination contre les rotavirus : pas d'introduction dans la Plan suisse de vaccination. Bulletin OFSP 2008; 28: 492-495. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/05461/index.html?lang=fr>

3 - OMS. Le point sur les vaccins antirotavirus. WER / REH. 2009 ; 84(51-52) : 533-540.

## CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Les infections à rotavirus sont une cause importante de morbidité chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le rotavirus est le principal responsable des gastro-entérites aiguës (GEA) sévères dans cette population.

Ces infections ont un caractère saisonnier marqué avec un pic hivernal (décembre–janvier) concomitant avec les infections liées au virus de la grippe et au virus respiratoire syncytial.

Elles entraînent un recours important au système de soins : consultations de ville et dans les services d'urgence, hospitalisations. Elles sont les principales causes d'infections nosocomiales en pédiatrie. Cependant, leur létalité est très faible en France et elles entraînent rarement des séquelles à long terme.

Deux vaccins vivants atténués, s'administrant par voie orale, sont disponibles sur le marché. Les études cliniques ont montré qu'ils étaient efficaces contre les GEA à rotavirus ; les taux d'efficacité sont plus élevés dans les pays de faible mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (efficacité estimée à 85-100 %).

Dans les pays développés qui ont mis en place la vaccination généralisée des nourrissons avant l'âge de 6 mois, toutes les études descriptives réalisées (à travers des réseaux de laboratoire ou des études d'observation plus ponctuelles à partir de centres hospitaliers) ont montré d'une diminution des hospitalisations secondaires aux infections à rotavirus et des infections nosocomiales liées à ce virus.

Du fait du faible nombre de décès dus à ces infections, il n'y a pas d'impact attendu sur la mortalité dans les pays développés.

Un réseau de surveillance des souches de rotavirus a mis en place en France une étude multicentrique depuis 2006 et s'est intégré au réseau EuroRotaNet. Le bilan de cette surveillance sur trois saisons (2006-2007 / 2007-2008 / 2008- 2009) montre une prédominance des souches de rotavirus G1P[8] et G9P[8] mais avec une grande variabilité géographique et selon les saisons de la surveillance.

Aucune modification des géotypes circulants, du fait de la mise en place de la vaccination systématique des nourrissons n'a été mise en évidence jusqu'à présent ; mais le recul de la surveillance des souches n'est pas suffisant pour écarter cette éventualité.

Les risques identifiés, principalement d'invaginations intestinales aiguës (IIA), après vaccination ont conduit à la mise en place d'études de surveillance post –AMM, en complément des dispositifs habituels de pharmacovigilance.

Ces études ont écarté un risque d'IIA de même importance que celui observé après la mise sur le marché du vaccin Rotashield®. Cependant, une augmentation faible d'un risque IIA a été notée dans les sept jours suivant l'administration de la première dose pour le vaccin ROTARIX®. Pour ROTATEQ®, les observations actuelles n'ont pas permis d'exclure un risque faible d'IIA. Il est donc indispensable d'attendre l'évaluation des études de pharmacovigilance.

Une contamination virale par un circovirus porcine a été décelée dans le vaccin ROTARIX®. Bien que ce circovirus ne présente pas de danger pour la santé publique et malgré l'absence de signal de

pharmacovigilance rapporté au niveau international, l'Afssaps a recommandé à titre de précaution de ne pas initier de vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus avec le vaccin ROTARIX® jusqu'à la publication des conclusions d'une évaluation complémentaire demandée par l'EMA.

Plus récemment le vaccin ROTATEQ® a fait l'objet d'analyses visant à rechercher les circovirus porcins. Des résultats préliminaires font état de la présence de circovirus porcins de type 1 et de type 2 dans des échantillons du vaccin. Les résultats d'investigations en cours sont attendus pour compléter l'analyse.

L'évaluation médico-économique de la vaccination généralisée des nourrissons a été actualisée. Les résultats obtenus, malgré la prise en compte d'une hypothèse favorable aux vaccins pour l'estimation de l'incidence des infections nosocomiales à rotavirus et l'extension de l'analyse chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, montrent que, par rapport à la prise en charge actuelle, une vaccination par le vaccin pentavalent apparaît peu coût-efficace et une vaccination par le vaccin monovalent à la limite du seuil proposé par l'OMS (ratio coût-efficacité inférieur à trois fois le PIB/habitant du pays).

**En conséquence**, au vu de ces différents éléments, le groupe de travail ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons de moins de six mois.

Le groupe de travail recommande la mise en œuvre de mesures destinées à améliorer la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson et les pratiques sur la réhydratation orale, comme indiqué dans l'avis du CSHPF de décembre 2006, et préconise qu'une évaluation de ces actions soit menée.