



## MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

### *DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ*

## AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

### SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

#### **Relatif à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois**

(séances du 22 septembre et du 05 décembre 2006)

#### **Considérant d'une part :**

##### **◆ Les données sur l'épidémiologie du rotavirus :**

- Le rotavirus est un agent universel des gastro-entérites aiguës sévères chez le nourrisson et l'enfant de moins de cinq ans dans le monde, à l'origine de 111 millions d'épisodes infectieux. Dans les pays en voie de développement, la gastro-entérite à rotavirus est la principale cause de mortalité infantile, responsable d'un demi-million de morts par an, chez les enfants de moins de cinq ans<sup>1</sup>. L'infection à rotavirus a une incidence par tranche d'âge similaire à travers le monde ;
- En France, l'infection à rotavirus serait responsable chaque année d'environ 300 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans, dont 160 000 diarrhées sévères, avec en moyenne 13 à 14 décès annuels.. Ces infections à rotavirus seraient à l'origine de 138 000 consultations par an et le nombre d'hospitalisations liées à ces infections est estimé à 18 000. Le coût annuel de l'infection est estimé à 28 millions d'euros pour le système de santé ;
- Le rotavirus est isolé principalement pendant l'épidémie hivernale où son taux d'isolement atteint jusqu'à 50%. La gastro-entérite aiguë se voit avant tout chez des enfants jeunes, de moins de 2 ans, avec un pic maximum de fréquence entre 6 mois et 12 mois ;
- Les sérotypes les plus prévalents sont les G1, G2, G3, G4 associés à P1A [8] et G2 associé à P1B[4] ;
- Parmi les souches de rotavirus qui circulent en France, la souche G1P [8] est prédominante (50 %) suivie de G4P [8] (11,1 %) et de G2P [4] (7,4 %) ;

---

<sup>1</sup> Parashar UD, Gibson CJ., Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. Emerg Infect Dis 2006 ; 12 : 304-306.

◆ **L'immunité naturelle induite après une première infection digestive à rotavirus :**

- L'immunité anti-rotavirus est spécifique de sérotype. Néanmoins il existe une immunité à la fois homotypique et hétérotypique. Après la première infection, les anticorps sont dirigés sur un sérotype et leur spécificité s'élargit ultérieurement avec les contacts répétés<sup>2</sup> ;
- Ainsi la diversité majeure et la variabilité des rotavirus humains nécessitent que les vaccins anti-rotavirus induisent une protection hétérotypique suffisante pour être efficaces ;

◆ **Les facteurs de sévérité de la maladie :**

• **Facteurs liés à l'âge**

- L'expression clinique de l'infection diffère selon l'âge ;
- Chez le nouveau-né, l'infection est le plus souvent asymptomatique. L'infection du jeune nourrisson âgé de 1 à 3 mois est a- ou pauci-symptomatique ;
- Le nourrisson âgé de 6 mois à 2 ans est la cible privilégiée du rotavirus. Chez le nourrisson, la gastro-entérite se complique parfois d'une déshydratation sévère pouvant conduire au décès. La quasi-totalité des décès dus au rotavirus survient dans cette tranche d'âge, que ce soit dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement ;

• **Facteurs non liés à l'âge**

- La majorité des formes sévères survient au cours de la primo-infection. Celle-ci protège dans plus de 85 % des cas le nourrisson contre une ré-infection de forme sévère. Un état de malnutrition préalable semble favoriser la survenue de forme plus sévère ;
- Chez le patient profondément immunodéprimé, l'infection est plus grave ;

◆ **L'impact des diarrhées à rotavirus sur l'activité hospitalière de soins et les infections en collectivités :**

- 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>3</sup> ;
- Les crèches et les collectivités de nourrissons sont également largement concernées par l'infection ;

◆ **La responsabilité du rotavirus dans les infections nosocomiales en pédiatrie :**

- Dans les pays industrialisés, le rotavirus est la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie<sup>4</sup>, à l'origine d'épidémies hivernales importantes de diarrhées dans les collectivités d'enfants et d'hospitalisations prolongées ;

---

<sup>2</sup> Gorrell RJ et al. Homotypic and heterotypic serum neutralizing antibody response to rotavirus proteins following natural primary infection and reinfection in children. J Med Virol. 1999; 57 (2): 204-11.

<sup>3</sup> Fourquet F., Desenclos J.C., Maurage C., 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.

- Son incidence est souvent sous-estimée et se situe en France entre 4% et 15 % des enfants hospitalisés en pédiatrie en période hivernale, tous motifs d'hospitalisation confondus ;
- Les infections nosocomiales à rotavirus touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection naturelle ;
- Ces infections nosocomiales sont responsables d'un allongement non négligeable de la durée de séjour des enfants hospitalisés, d'un nombre important de ré-admissions et surtout d'un important surcoût hospitalier ;

◆ **L'existence de deux nouveaux vaccins vivants contre le rotavirus ayant obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché depuis 2006 :**

- Deux vaccins rotavirus (à virus vivants) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2006 : l'un contenant la souche RIX4414 dérive d'une souche humaine de rotavirus isolée chez un patient (souche 89-12) de type G1P[8], l'autre contenant 5 rotavirus réassortants obtenus par co-infection d'une souche parentale bovine [WC3 : P7[5], G6] et de 4 souches parentales humaines G1 P1[8], G2P2[6], G3 P1[8], G4 P1[8] ;
- Ces vaccins sont indiqués dans l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la prévention de gastro-entérites dues à une infection à rotavirus ;
- Ils sont administrés par voie orale<sup>5</sup> ;
- L'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites sévères à rotavirus a été estimée à 84.7 % [IC 95 % 71.7 % ; 92.4 %] pour Rotarix® et à 98.0% ([88.3 ; 100.0]) pour Rotateq®<sup>6</sup> (avec des critères de jugement différents rendant toute comparaison impossible entre les 2 vaccins) ;
- L'efficacité vaccinale vis-à-vis des hospitalisations dues à aux gastro-entérites à rotavirus a été estimée à 85.0% [69.6 ; 93.5].pour Rotarix® et à 95.8% [90.5 ; 98.2] pour Rotateq®<sup>6</sup> ;
- Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de sérotypes G1P[8], G3P[8] et G9P[8] (Rotarix®), et de sérotype G1P1[8], G2P1[4], G3P1[8], G4P1[8] et G9P1[8](Rotateq®)<sup>6</sup> ;
- En terme de tolérance, les études ne suggèrent pas de risque accru d'invagination intestinale aiguë (IIA) qui avait été identifié avec Rotashield®, cependant, en dépit de leur taille importante, elles demeurent dans l'incapacité d'exclure une élévation de ce risque. Ainsi, il faut noter que les intervalles de confiance observés (Rotarix® : -0.32/10000 (95%CI: -2.91/10000; 2.18/10000), Rotateq® : 0.4/10000 (95%CI: -2.4/10000,

<sup>4</sup> Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman, N Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E. 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. Suppl. 25 : S12-S21.

<sup>5</sup> Le schéma de vaccination comporte :

- Soit 2 doses (Rotarix®). La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines ;
- Soit 3 doses (Rotateq®) : La première dose peut être administrée 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 de préférence être administrées avant l'âge de 20-22 semaines. Les 3 doses doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines.

<sup>6</sup> Les critères d'évaluation étant distincts dans les études concernant chacun des deux vaccins, il n'y a pas de comparaison possible.

3.2/10000) ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque aussi grand que celui observé avec Rotashield® (1/10 000)<sup>78</sup>.

A la demande de l'agence européenne du médicament, dans le cadre d'un plan de gestion de risque, chaque laboratoire s'est engagé à suivre l'incidence de survenue des IIA (PSURs, études..) après la mise sur le marché ;

- Les vaccins peuvent être administrés simultanément avec différents vaccins pédiatriques utilisés en routine monovalents ou combinés, y compris les vaccins hexavalents (DTCa-HBV-IPV/Hib) : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HBV) et vaccin pneumococcique conjugué ;
- Les données disponibles (Rotarix®) ne suggèrent pas que l'allaitement réduise la protection conférée par le vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus;
- Des données limitées chez des nourrissons anciens prématurés indiquent que les vaccins rotavirus peuvent leur être donnés. Cependant le niveau de protection clinique obtenu n'est pas connu ;
- La transmission des virus vaccinaux à des sujets contacts est possible. Ces vaccins doivent donc être administrés avec précaution chez les sujets en contact étroit avec des patients immunodéprimés ;

### Considérant d'autre part :

#### ◆ Que les gastro-entérites aiguës à rotavirus ne constituent qu'une partie des gastro-entérites aiguës virales en France :

- Dans les pays industrialisés, les diarrhées aiguës virales sont de loin les plus fréquentes ;
- Les principaux virus responsables des gastro-entérites aiguës pédiatriques sont les rotavirus, les calicivirus ( Norovirus et Sapovirus), les astrovirus et les adénovirus ;
- Les rotavirus sont responsables d'environ un tiers des hospitalisations pour gastro-entérites aiguës virales ;

<sup>7</sup> Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. Pediatrics 2002;110 (6):e67

<sup>8</sup> Cette limite est renforcée par l'observation que c'est pendant une période limitée à 14 jours suivant la vaccination que le risque avait été mis en évidence pour Rotashield®.

Or, dans les études menées avec Rotarix® et Rotateq®, ce sont des périodes de 30 jours (Rotarix®) et de 42 jours (Rotateq®) suivant la vaccination qui ont été comparées. Dans ces conditions, il ne peut être exclu que l'accroissement de la « fenêtre d'étude » hors de la période pendant laquelle le risque est véritablement augmenté puisse tendre à diluer le risque et favoriser une conclusion artificielle de similarité. Néanmoins, il n'a pas été observé de cas groupés dans les semaines suivant les injections

Le nombre d'événements observés pendant les 14 jours après la vaccination est trop faible pour tirer des conclusions solides (Rotarix® : 2/31673 et placebo 2/31552. (intervalle de confiance de la différence vaccin - placebo à 95% [-1.7/10000 ; + 1.7/10000], Rotateq® : 1/34644 et 1/34630 placebo (intervalle de confiance de la différence vaccin - placebo à 95% [- 1.4/10000 ; + 1.4/10000]). De plus, compte tenu du lien mis en évidence entre les IIA observées après administration de Rotashield® et l'âge auquel les enfants recevaient leurs doses vaccinales, les deux laboratoires ont restreint, pour chacun des 2 vaccins (Rotarix® et Rotateq®), l'âge de la vaccination. Il est possible que cela suffise à placer les enfants inclus dans ces vastes essais avant l'âge classique de survenue de l'IIA idiopathique. Dans ces conditions, ces données rassurantes ne peuvent pas être extrapolées à des enfants plus âgés que ceux pour lesquels l'AMM a été octroyée (cf. schéma posologique). En pratique, il est indispensable de respecter le schéma vaccinal proposé.

◆ **L'amélioration possible des moyens actuels de lutte contre les gastro-entérites à rotavirus :**

- Le traitement est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur les solutés de réhydratation orale (SRO) administrés précocement pour traiter la déshydratation et en prévenir les formes sévères ;
- Les données disponibles en France montrent que l'utilisation des SRO est insuffisante malgré les recommandations de l'OMS ;

◆ **Le rôle de l'allaitement :**

- Le lait maternel protège le nourrisson contre l'infection à rotavirus pendant la durée d'un allaitement intégral, cependant le taux d'allaitement en France est faible ;
- Si la proportion des enfants allaités et la durée de l'allaitement en France étaient égales à celle de la Norvège, où plus de 40% des enfants sont allaités à l'âge de 9 mois, on pourrait éviter 8000 cas de diarrhées à rotavirus et 1000 hospitalisations par an<sup>9</sup> ;

◆ **L'estimation de la létalité des gastro-entérites à rotavirus :**

- Une première étude spécifique de l'Institut de veille sanitaire a analysé les fichiers nationaux du PMSI et du Cépi-DC sur les décès d'enfants de moins de 3 ans pour les années 1997-2001, et a conduit à une estimation de 7 à 20 décès par an liés à une gastro-entérite aiguë à rotavirus, soit en moyenne 13 à 14 décès par an<sup>10</sup> ;

◆ **L'enquête sur les décès par gastro-entérite aiguë :**

- Une deuxième étude spécifique qui portait sur la saison 2004/2005 réalisée par l'Institut de veille sanitaire n'a pas mis en évidence de décès qui soit dû à une infection à rotavirus fulminante et potentiellement seulement évitable par la vaccination comme en atteste la durée des délais entre le début des symptômes et le décès, supérieur à 1 jour ½ pour tous les enfants inclus dans l'étude ;

◆ **L'évaluation coût-efficacité :**

- Une troisième étude, basée sur la modélisation de l'histoire naturelle de l'infection à rotavirus en France, a été menée par l'Institut de veille sanitaire et une équipe du Centre Hospitalier de Tourcoing (59). Son objectif était de déterminer le rapport coût-efficacité de la vaccination anti-rotavirus chez des nourrissons ;

Selon les résultats de cette modélisation, en France, avec une couverture vaccinale de 75 %, le vaccin permettrait d'éviter 89 000 cas de diarrhée aiguë, 10 500 hospitalisations et 8 décès par an liés au rotavirus chez les enfants âgés de 0 à 3 ans. A 150 euros pour l'ensemble des doses, le coût du programme avec vaccination, incluant le coût de prise en charge des cas non évités par la vaccination, serait de 95 millions d'euros pour le système de santé. Il représenterait un surcoût annuel de 68 millions d'euros par rapport aux dépenses actuellement effectuées pour la prise en charge des cas. Dans l'analyse de base, le coût serait de 6.500 € par hospitalisation évitée, de 299.000 € par année de vie gagnée, et de 138.000 € par année de vie gagnée ajustée sur la qualité. L'analyse de sensibilité, réalisée afin de tenir compte de l'incertitude entourant

<sup>9</sup> Melliez H. Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France. BEH n° 35/2005 ; 175-176.

<sup>10</sup> Estimation basse : 7 décès, estimation haute : 20 décès par an.

un certain nombre de données du modèle, fait varier le ratio coût-efficacité de cette stratégie de 64 000 à 212 000 € par année de vie gagnée ajustée sur la qualité.

L'instauration d'un programme de vaccination par les nouveaux vaccins contre le rotavirus en France aurait un impact important sur la morbidité sévère liée à ce virus. Cette stratégie apparaît toutefois peu coût-efficace, en comparaison avec les seuils généralement considérés, à moins de diminuer de façon importante le prix du vaccin.

#### ◆ **Que le vaccin n'apportera pas d'immunité de groupe**

**Le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France, section des maladies transmissibles**, tout en prenant acte que le vaccin a démontré une bonne efficacité à titre individuel, constate au regard de l'épidémiologie, que le mode de prise en charge en France des diarrhées de l'enfant doit encore être amélioré.

**De ce fait, le CSHPF recommande :**

##### ◆ **Dans un premier temps :**

- De différer la recommandation de la vaccination anti-rotavirus systématique pour les nourrissons de moins de six mois ;
- De mettre en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës, dont le financement devra être prévu, et qui pourra être intégrée le cas échéant dans un plan « maladies infectieuses » ;
- De mettre en œuvre un programme de suivi de ces actions et une étude prospective de suivi de l'évolution des pratiques concernant la prise en charge des gastro-entérites aiguës et la réhydratation orale ;
- D'harmoniser les pratiques sur la réhydratation orale et la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson ;
- De diffuser ensuite ces recommandations de bonnes pratiques auprès des pédiatres, des médecins généralistes et des pharmaciens ;
- D'informer les parents et les professionnels s'occupant de nourrissons sur la conduite à tenir en cas de diarrhée et sur comment mener à bien une réhydratation orale et une ré-alimentation dans les premières heures ;
- D'améliorer l'accueil et les circuits dans les services d'Urgences et les conditions d'hospitalisation afin de limiter le risque de transmission et les infections nosocomiales ;
- D'améliorer les conditions d'accueil et le temps d'attente des nourrissons dans les salles d'attente des médecins libéraux ;
- De développer la recherche, notamment sur les mesures complémentaires à la vaccination et les pratiques professionnelles en matière de prise en charge de la déshydratation ;

##### ◆ **Dans un second temps :**

De réévaluer cet avis après deux ans, temps nécessaire pour :

- Mettre en œuvre rapidement une évaluation précise des actions destinées à améliorer la prise en charge des gastro-entérites aiguës et la réhydratation orale des nourrissons. Ces actions devront être soutenues officiellement par la DGS, la SFP et le groupe de gastro-entérologie qui lui est affilié, les principaux groupes représentant les médecins généralistes ;
- Avoir un recul suffisant sur les effets indésirables éventuels d'une vaccination de masse telle qu'elle est proposée dans certains pays (Etats-Unis, Venezuela, Panama, Brésil et plus près de nous en Autriche) ;
- Avoir des données sur l'évolution de l'écologie des rotavirus à la suite de la mise en place de la vaccination universelle ;
- Mettre en place, en France, un réseau de surveillance opérationnel des invaginations intestinales aiguës et une surveillance virologique épidémiologique (détaillée par biologie moléculaire) des souches circulantes et de leur évolution annuelle.

***CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE, SANS SUPPRESSION, NI AJOUT.***