

AVIS

relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus

29 novembre 2013

En 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a confirmé l'avis de 2006 de ne pas recommander la vaccination des nourrissons âgés de moins de 6 mois contre les rotavirus. Des données qui venaient d'être rendues disponibles sur la présence de circovirus porcins dans les vaccins et l'existence d'un signal en faveur d'une augmentation faible de risque d'invagination intestinale aiguë suivant l'administration des vaccins vivants atténués Rotarix® et Rotateq® avaient conduit à ne pas recommander la vaccination [1].

Le Haut Conseil de la santé publique s'est auto-saisi pour réévaluer ses recommandations en intégrant les nouvelles données disponibles concernant la morbidité et la mortalité des gastroentérites en France et des données récentes d'efficacité et de sécurité vaccinale.

L'argumentaire de cet avis est développé dans le rapport joint.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération :

➤ **L'épidémiologie actualisée des gastroentérites aiguës en France**

Le fardeau des gastroentérites aiguës (GEA) attribuables aux rotavirus sur la période 1999-2012 a été estimé à partir des données de surveillance générées par le Réseau sentinelles, des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et du Cépi-DC. Les GEA à rotavirus (GEA-RV) donnent lieu chaque année, chez les enfants âgés de moins de 3 ans, à environ 155 000 consultations en médecine générale, 30 000 recours aux urgences hospitalières (période 2009-2012) et 14 000 hospitalisations. Des hypothèses basses et hautes conduisent à des estimations du nombre moyen de décès liés à une GEA-RV de 7,6 et 17,3 par an respectivement. On observe une diminution significative, estimée à 7,8 % par an, du nombre de décès au cours de la période 1999-2010. Cette tendance pourrait être la conséquence d'une amélioration des pratiques de prise en charge des diarrhées du nourrisson et/ou d'un possible impact de la vaccination des nourrissons contre les rotavirus (couverture vaccinale estimée de 7 à 9 % chez les nourrissons chaque année).

➤ **L'évaluation des mesures d'amélioration de prise en charge des gastroentérites aiguës**

Il est difficile d'évaluer l'impact des campagnes d'information conduites suite aux avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et du HCSP, dans le but d'améliorer la prise en charge des gastroentérites aiguës, du fait de l'absence d'études récentes sur les pratiques des médecins et des familles quant à la prévention de la déshydratation en cas de diarrhée. Cependant, deux éléments pourraient être en faveur d'une amélioration des pratiques : l'augmentation, entre 2005 et 2009, du nombre de solutés de réhydratation orale (SRO) remboursés par l'assurance maladie, voire la tendance décroissante du nombre de décès présumés liés à une GEA à rotavirus.

Toutefois, la pratique de la réhydratation orale reste très vraisemblablement insuffisante et le nombre de SRO remboursés par l'assurance maladie ne progresse plus depuis 2010.

➤ **L'impact de la vaccination contre les gastroentérites aiguës à rotavirus**

Une revue systématique incluant plusieurs méta-analyses concernant les études portant sur l'efficacité et la sécurité des vaccins rotavirus a été publiée en 2013 [2]. Les principales conclusions concernant l'efficacité et l'impact de la vaccination sont les suivantes :

- selon les études cas-témoins conduites aux Etats-Unis, en Belgique, en Australie et en Finlande, pays où la vaccination des nourrissons est recommandée, l'efficacité des vaccins rotavirus sur la réduction du risque d'hospitalisation pour GEA-RV a été évaluée à 81 % (IC₉₅ : 56-92) chez les enfants âgés de moins de 2 ans, ayant reçu une dose, et à 84% (IC₉₅ : 78-88) chez ceux ayant reçu au moins 2 doses vaccinales ;
- selon les études de cohorte, réalisées aux Etats-Unis, en Australie, en Israël, et en France, l'efficacité vaccinale pour la prévention du risque d'hospitalisation pour GEA-RV a été estimée à 94 % (IC₉₅ : 81-98). En particulier, dans l'étude de cohorte IVANHOE, conduite en Bretagne en 2007-2008 auprès de 4 318 enfants âgés de moins de 2 ans, l'efficacité de la vaccination sur la réduction du taux d'hospitalisation était de 98 % (IC₉₅ : 84,100) après l'administration de 3 doses de Rotateq® [3] ;
- aux Etats-Unis et en Australie, l'impact de la vaccination sur la réduction de l'incidence des GEA-RV nosocomiales a été évaluée à 76 % (IC₉₅ : 40,91) ;
- la vaccination contre les GEA-RV bénéficie également aux personnes non éligibles à la vaccination (enfants, adolescents, adultes) grâce à l'immunité de groupe. On observe une réduction de l'incidence des GEA-RV dans les tranches d'âge non ciblées par la vaccination variant de 17 à 76 %, selon les études et les niveaux de couverture vaccinale.

Par ailleurs, le décès pour GEA-RV étant un événement rare dans les pays industrialisés, l'impact de la vaccination sur la réduction de la mortalité par GEA-RV a été évalué dans les pays à plus faible revenus, confirmant le bénéfice de la vaccination, avec une réduction de mortalité de 22 à 41 % selon les pays [4].

De plus, pendant la saison hivernale, la circulation concomitante d'autres agents infectieux affectant les nourrissons, dont les virus respiratoires, va augmenter le recours aux systèmes de soins et des difficultés d'organisation des services de pédiatrie qui doivent faire face à une augmentation importante des consultations et des besoins d'hospitalisation. La co-circulation des rotavirus et du virus respiratoire syncytial majeure en outre les risques d'infection nosocomiale [5].

➤ **Les risques liés à la vaccination contre les rotavirus**

- ***Absence d'émergence de nouveaux génotypes liés à la vaccination contre les rotavirus***

Cinq génotypes sont actuellement majoritaires dans le monde avec des variations selon les saisons et les régions. Des génotypes plus inhabituels peuvent avoir une circulation locale mais aucune étude épidémiologique réalisée dans le cadre d'une surveillance active n'a permis de montrer à ce jour l'émergence d'un nouveau génotype résultant de la pression de sélection due à la vaccination.

- ***Données de sécurité vaccinale post-Autorisation de mise sur le marché (AMM)***

En 2010, l'analyse des données de pharmacovigilance disponibles avec les vaccins rotavirus monovalent (Rotarix®) et pentavalent (Rotateq®) suggérait une augmentation du risque d'invaginations intestinales aiguës (IIA) essentiellement dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose de vaccin [6].

En raison de l'identification de ce signal, des modifications de l'information du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des deux vaccins ont été réalisées en 2011 afin de faire mention d'une augmentation de risque d'IIA dans les 7 jours suivant l'administration de la 1^{ère} dose du vaccin [7].

A l'échelon international, en 2012, un bilan actualisé des cas d'IIA notifiés depuis la mise sur le marché des vaccins fait état de taux de notifications comparables à ceux estimés pour chacun des vaccins en 2010, soit 0,4 pour 100 000 doses de Rotarix[®] et 0,9 pour 100 000 doses de Rotateq[®] avec un âge médian de survenue de 4,0 mois et 5,2 mois, respectivement.

En plus de la pharmacovigilance de routine, les Plans de gestion de risque des vaccins rotavirus ont prévu des études de sécurité post-AMM afin de surveiller le risque d'IIA en conditions réelles d'utilisation.

S'agissant de Rotarix[®], l'étude de sécurité post-AMM conduite au Mexique a reposé sur une analyse « Self-Controlled Case Series » (SCCS), auprès d'enfants âgés de moins de 1 an, traités dans un des 60 hôpitaux participant à l'étude. L'excès d'IIA a été estimé à 1,3 (0,4-2,6) cas pour 100 000 enfants vaccinés [8].

Aux Etats-Unis, l'étude de sécurité post-AMM vis-à-vis de Rotarix[®] a débuté en avril 2009, et est toujours en cours.

Pour Rotateq[®], aucun nouveau résultat d'étude de sécurité post-AMM n'est disponible car aucune autre étude n'a été programmée dans le Plan de gestion des risques. Pour mémoire, le risque relatif de 1,4 [0,4-6,0] avait été évalué à partir de données d'une étude de cohorte d'enfants vaccinés de février 2006 à décembre 2007 (85 150 enfants ayant reçu au moins 1 dose, 53 923 ayant reçu les 3 doses).

L'analyse SCCS réalisée par une équipe Inserm sur les cas mondiaux de notifications spontanées d'IIA transmis par les laboratoires, indique pour le vaccin Rotarix[®], une augmentation du risque de 4,97 (IC₉₅ : 1,72-14,3) dans les 3 à 7 jours suivant l'administration de la première dose, par comparaison avec la 2^e dose [9].

En dehors des plans de gestion de risque, le sur-risque d'IIA post-vaccinal vient d'être actualisé en Australie et aux Etats-Unis. Les données de surveillance australiennes estiment à 5,6 cas en moyenne, le sur-risque d'IIA pour 100 000 enfants vaccinés pour chacun des deux vaccins [10]. S'agissant de la sévérité des cas, un tiers des cas d'IIA confirmés (stade 1 de Brighton, 113 cas) était réduit par la chirurgie, quelque soit le profil vaccinal des enfants (cas et contrôles). Aux Etats-Unis, le sur-risque d'IIA a été évalué en 2013, entre 0 et 1,77 cas d'IIA pour 100 000 enfants vaccinés par Rotateq[®] [11].

En conclusion, depuis les dernières recommandations émises par le HCSP en 2010, les résultats des études de sécurité post-AMM conduites au Mexique, au Brésil, en Australie, aux Etats-Unis et les résultats de l'analyse SCCS conduite sur les cas mondiaux par l'Inserm, confirment l'augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose de vaccin, augmentation déjà mentionnée dans les RCP des deux vaccins. En regard de l'impact important de la vaccination sur le fardeau de la maladie, aucun des pays ayant déjà mis en place cette vaccination n'a remis en cause sa balance bénéfique/risque suite à la connaissance de ces données nouvelles relatives au risque d'invagination.

➤ **La prise en charge des invaginations intestinales aiguës (IIA)**

Les IIA idiopathiques, dont la fréquence est évaluée dans les pays industrialisés de 30 à 60 pour 100 000 enfants, surviennent pour les trois quarts des épisodes avant l'âge de 1 an et l'âge médian est de 7 mois [12].

En France, la prise en charge des nourrissons âgés de moins de 1 an et *a fortiori* de moins de 6 mois devrait être faite dans des structures pédiatriques disposant de radiologie interventionnelle et autorisées pour l'anesthésie, la chirurgie pédiatrique et éventuellement la réanimation. La grande variabilité des prises en charge selon les pays, la nature et la

qualification des équipes hospitalières (centres pédiatriques de recours *versus* centres hospitaliers généraux) est une des explications au constat de taux anormalement élevés d'échecs de réduction par lavement et par conséquent de fréquences élevées de réductions chirurgicales [13]. Une prise en charge rapide et adéquate peut permettre dans près de 90 % des cas la réduction de l'IIA par lavement, sans avoir recours à la chirurgie.

La reconnaissance précoce des IIA post-vaccinales repose avant tout sur l'information des familles par le prescripteur incitant à une consultation rapide devant un enfant algique ne s'alimentant plus ou vomissant.

➤ **L'innocuité de circovirus porcins (PCV) présents dans les deux vaccins**

Après évaluation menée par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency, EMA*) pour ces deux vaccins, il a été conclu que leur profil de sécurité n'était pas modifié malgré la détection de très faibles quantités de circovirus porcins. Il est à noter que des circovirus porcins sauvages sont fréquemment retrouvés dans les selles en population générale. Toutefois, compte tenu de la présence de quelques particules infectieuses dans le vaccin Rotarix®, l'EMA a demandé à la firme pharmaceutique GSK de produire le vaccin Rotarix® sans PCV.

➤ **L'impact médico-économique de la vaccination généralisée des nourrissons âgés de moins de 1 an, contre les rotavirus**

Les données les plus récentes ne devraient pas remettre en cause la conclusion de l'analyse médico-économique réalisée en 2009 dans le contexte français, à savoir qu'aux prix actuels des vaccins, la vaccination des nourrissons apparaît peu coût-efficace. Cependant d'autres pays européens ont obtenu des prix rendant cette vaccination coût-efficace, ce qui leur a permis d'introduire cette vaccination dans leur calendrier vaccinal.

Au total, compte tenu

- du fardeau épidémiologique des GEA-RV responsables en France d'environ 14 000 hospitalisations annuelles d'enfants âgés de moins de 3 ans, d'un nombre de décès estimé entre 7,6 à 17,3 par an, et de la fréquence des GEA-RV nosocomiales chez les nourrissons hospitalisés notamment pour infection respiratoire ;
- de l'impact négatif, en termes d'organisation du système de santé de la survenue concomitante des épidémies hivernales d'infection à rotavirus et d'infections respiratoires ;
- d'un impact désormais limité des campagnes d'incitation à mieux utiliser les solutés de réhydratation orale pour le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson âgé de moins de un an ;
- de la démonstration d'un impact bénéfique, dans les pays industrialisés, de la vaccination des nourrissons contre les rotavirus, qui réduit le taux d'hospitalisation de plus de 80 % ;
- des données en faveur d'une immunité de groupe, en cas de couverture vaccinale élevée ;
- d'une évaluation désormais précise du risque de survenue d'invaginations intestinales aiguës post-vaccination, pour les deux vaccins. Comparé à la fréquence des IIA spontanées, ce risque est faible (1 à 6 cas pour 100 000 enfants vaccinés) essentiellement limité à la période de 7 jours suivant l'administration de la première dose. L'information des familles par le vaccinateur sur ce risque ainsi que sur les manifestations cliniques d'invagination intestinale aiguë et la nécessité de consulter sans délai doivent permettre une prise en

charge précoce de cette affection, par ailleurs traitée le plus souvent de manière simple dans le contexte de notre système hospitalier ;

- de l'absence de conséquences sur la santé humaine de la présence de fragments de circovirus porcins présents dans les deux vaccins,

Le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois selon un schéma vaccinal à 2 doses (2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent et à 3 doses (2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent. Le respect de ce calendrier vaccinal est essentiel afin d'assurer l'achèvement précoce de la série vaccinale.

Ces vaccins administrés par voie orale peuvent être co-administrés avec les vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Cette stratégie ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande également :

- la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance, initié en janvier 2012, relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës ;
- la poursuite de la surveillance active des souches virales circulantes.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés.

Cette information doit préciser que l'invagination intestinale aiguë est un phénomène d'occlusion intestinale qui se produit habituellement de façon spontanée en dehors de toute vaccination contre le rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ce vaccin. Cette information doit faire expressément mention des signes cliniques évocateurs d'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson : accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements, pâleur, hypotonie.

L'observation de ces signes, particulièrement dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin, doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour une prise en charge médicale rapide, si possible en structure pédiatrique bénéficiant de la radiologie interventionnelle et d'un plateau médico-chirurgical. En effet, une prise en charge rapide et adaptée permet le plus souvent de réduire l'invagination par simple lavement. Une prise en charge tardive ou certaines formes compliquées nécessitent le recours à la chirurgie, endoscopique ou traditionnelle.

Le CTV a tenu séance le 14 novembre 2013 : 11 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 29 novembre 2013 : 9 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 6 votants, 2 abstentions, 0 vote contre.

Références

1. Avis et rapport du Haut Conseil de la santé publique du 28 mai 2010 relatifs à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151> (consulté le 6/11/2013).
2. Koch J, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 957-84. Grade A des recommandations (HAS)
3. Gagneur A., *et al.* The IVANHOE investigators. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine* 2011; 29: 3753-59. Grade B des recommandations (HAS)
4. Vaccins antirotavirus. Note de synthèse de l'OMS. *Weekly Epid Rec* 2013, 88: 49-64.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf> (consulté le 6/11/2013).
5. Armengaud JB., El Hajje M J., Moulin F., Marc E., Chalumeau M, Lebon P., Gendrel D. Coïncidence des épidémies de rotavirus et virus respiratoire syncytial à Paris (12 ans de surveillance). *Med Mal Infect* 2007 ; 37 : 262-5. Grade C des recommandations (HAS)
6. Patel MM., *et al.* Intussusception and rotavirus vaccination. A review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines* Nov 2009; 8: 1555-64.
7. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Rotateq® et Rotarix®
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=Wc0b01ac058001d124
8. Velazquez F, *et al.* Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jul; 31(7): 736-44.
9. Escolano S, Hill C., Tubert-Bitter P. A new self-controlled case series method for analysing spontaneous reports of adverse events after vaccination. *Am J Epidemiology*, 2013, September 7. Grade B des recommandations (HAS)
10. Carlin JB., *et al.* Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunisation Program. *Clin Infect Dis* 2013; 57(10): 1427-34. Grade C des recommandations (HAS).
11. Vaccine Safety. Rotavirus. CDC.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavsb.html> (consulté le 6/11/2013).
12. Lloyd-Johnsen C, Justice F, Donath S, Bines JE. Retrospective hospital based surveillance of intussusception in children in a sentinel paediatric hospital: benefits and pitfalls for use in post-marketing surveillance of rotavirus vaccines *Vaccine* 2012; 30S: A190-A195. Grade C des recommandations (HAS)
13. Samad L, *et al.* Prospective surveillance study of the management of intussusception in UK and Irish infants. *Br J Surg* 2012; 99: 411-15.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 29 novembre 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr