

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

Vaccination rotavirus : bénéfice ou risque ? “Le paradoxe français”

RÉSUMÉ : Deux vaccins, RotaTeq et Rotarix, possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des infections à rotavirus. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé la vaccination de tous les nourrissons contre les gastroentérites aiguës à rotavirus en France en novembre 2013. Cette vaccination n'a pas été inscrite au calendrier vaccinal français, car l'admission au remboursement des vaccins et leur prix n'avaient pas encore été déterminés. Cette procédure d'inscription ne se fera pas car le HCSP, au vu des derniers éléments du rapport bénéfices/risques, a décidé de suspendre sa recommandation dans un avis daté d'avril 2015.

Les objectifs de la recommandation vaccinale étaient de prévenir les cas de gastroentérite aiguë à rotavirus chez les nourrissons, par conséquent la morbi-mortalité et le coût économique de ces infections.



→ J.-P. OLIVES

Gastroentérologie et Nutrition,
Hôpital des Enfants, TOULOUSE.

Les deux vaccins, RotaTeq et Rotarix, font l'objet d'un suivi national renforcé des effets indésirables par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) depuis 2012. L'objectif est de suivre l'évaluation du risque d'invagination intestinale aiguë dans la population pédiatrique à laquelle ils s'adressent, c'est-à-dire les enfants âgés de moins de 6 mois. La suspension de la recommandation française fait suite à l'évolution défavorable de certains cas d'invagination intestinale aiguë. Selon le bilan national de pharmacovigilance, 47 cas d'invagination intestinale aiguë ont été notifiés depuis mai 2006. L'évolution des cas a été défavorable dans 14 cas, nécessitant une intervention chirurgicale, 2 enfants sont décédés. Lorsque la prise en charge d'un cas d'invagination intestinale est réalisée sans délai et de façon adaptée, notamment par radiologie interventionnelle, l'évolution est constamment favorable.

Mais les effets indésirables observés en France ont montré que ces conditions n'étaient pas toujours réunies. Ainsi, compte tenu de l'évolution défavorable de ces cas d'invagination intestinale aiguë et ne pouvant exclure que de telles situations se reproduisent, les autorités ont préféré suspendre la recommandation de vacciner tous les nourrissons contre les infections à rotavirus en France en précisant : *“il n'est pas attendu d'impact de la vaccination antirotavirus sur la santé publique. Le service médical rendu est insuffisant pour justifier la prise en charge des deux vaccins par la solidarité nationale.”*

Bref rappel de la saga des vaccins rotavirus

Le rotavirus a été isolé en 1973 par Bishop [1], et a rapidement été identifié comme une cause majeure de gastroentérite aiguë (GEA) sévère chez

l'enfant dans le monde. Avant l'introduction de la vaccination, environ 500 000 enfants âgés de moins de 5 ans mouraient chaque année d'infections à rotavirus, la majorité vivant dans les pays à faible niveau socio-économique [2]. Dans les pays industrialisés, la mortalité est faible, mais le poids économique est considérable puisque le risque pour un enfant âgé de 1 mois à 5 ans de faire une GEA due à un rotavirus est de 1/1.

Pour ces raisons, le développement d'un vaccin contre le rotavirus a été considéré comme une priorité par l'OMS [3]. En 1998, un vaccin efficace (RotaShield) a été introduit aux États-Unis [4], puis retiré du marché après moins d'une année d'utilisation, en raison de la survenue d'une association rare avec des cas d'invagination intestinale aiguë [5]. Deux nouveaux vaccins atténués vivants oraux, basés chacun sur une approche différente, ont été développés et mis sur le marché depuis 2006 [6]: un vaccin pentavalent à partir d'une souche bovine (RotaTeq) et un vaccin humain monovalent (Rotarix).

L'introduction de ces vaccins a d'abord été recommandée sur le continent américain et en Europe par l'OMS, du fait de leur bonne efficacité démontrée dans deux essais cliniques dans ces pays [7]. En 2009, cette recommandation a été étendue à tous les pays [8], et la commission *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) s'est engagée à permettre la mise à disposition pour les pays très défavorisés.

En France, en novembre 2013, le Haut Conseil de la santé publique (HSCP) avait recommandé l'introduction de la vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus sous conditions d'un ratio coût/efficacité acceptable, ainsi que la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës (IIA) dont le risque

devait faire l'objet d'une information aux familles [9].

La survenue d'effets indésirables graves dont certains ont entraîné la mort de nourrissons après vaccination contre les infections à rotavirus, a conduit le HCSP à reconsidérer sa position relative à cette vaccination: "*compte tenu de l'évolution dramatique de certains cas rapportés d'IIA (décès, résections), probablement liée à une prise en charge tardive, le HCSP suspend la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus pour la population générale, en raison du fait que l'on ne peut exclure que de telles situations se reproduisent.*"

Le HCSP rappelle par ailleurs que, si cette vaccination est pratiquée à titre individuel et dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), le médecin doit informer la famille de l'enfant vacciné du risque d'invagination intestinale aiguë et des manifestations cliniques devant motiver une consultation en urgence [10].

En avril 2015, la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) conclut son rapport par la synthèse suivante: "*Rotarix et RotaTeq sont des vaccins oraux, vivants, atténués, ayant l'AMM depuis 2006 dans la prévention des gastroentérites aiguës dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons. L'efficacité de ces vaccins est importante mais les données actualisées de tolérance confirment l'augmentation du risque d'IIA, estimée à environ 6 cas supplémentaires pour 100 000 vaccinés. Au regard du risque d'IIA et de l'épidémiologie des gastroentérites à rotavirus en France, il n'est pas attendu d'impact de la vaccination antirotavirus sur la santé publique. Le service médical rendu par les vaccins antirotavirus Rotarix et RotaTeq est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. Avis défavorable au remboursement en*

pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital" [11].

Développement des campagnes de vaccination: données d'impact, d'efficacité et de tolérance post-AMM

Aux États-Unis, la vaccination systématique des nourrissons a été recommandée en février 2006 par l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) avec le vaccin pentavalent RotaTeq à raison de trois doses orales chez les enfants âgés de 2, 4 et 6 mois. En 2008, le vaccin monovalent Rotarix a été introduit avec un schéma à deux doses à 2 et 4 mois. La vaccination avec le vaccin monovalent a été également introduite en 2006 au Brésil. Aux États-Unis, la couverture vaccinale était de 74 % (au moins une dose) au 30 juin 2009 [12], et l'introduction de la vaccination semble avoir un impact rapide et important sur l'épidémiologie des infections. D'autres pays ont suivi progressivement après décision des autorités de santé sur la base d'estimations d'impact sur la mortalité et de coût/efficacité.

La surveillance post-AMM est nécessaire afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance dans les conditions réelles sur le terrain. Des données sont maintenant disponibles pour les États-Unis, l'Australie, la Belgique et certains pays d'Amérique du Sud [13, 14].

Les données les plus complètes sont celles des États-Unis, avec un recul de presque 5 ans. L'introduction de la vaccination a eu un impact considérable, semblant même supérieur à ce qui était prédit par les essais initiaux, ce qui suggère une immunité populationnelle non appréciée précédemment. Une revue des données publiée en janvier 2011 montre que les saisons épidémiques ont été retardées et diminuées depuis l'introduction du vaccin. Le résultat

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

le plus significatif était sans aucun doute l'absence de saison épidémique en 2009-2010. Le nombre total de tests de détection réalisés a diminué de 23 % et le nombre de détections positives de 86 %. Les hospitalisations, consultations aux urgences et consultations externes ont considérablement diminué chez les enfants de moins de 5 ans, mais aussi chez des enfants plus âgés non vaccinés [12, 15].

En Amérique du Sud, au Brésil, la couverture à deux doses était de 39, 72 et 77 % en 2006, 2007 et 2008 respectivement [16]. Une diminution de la mortalité de 30 et 39 % a été obtenue en 2007 et 2008. Au Mexique, le vaccin monovalent a été introduit en 2007, une diminution de 11 à 40 % des hospitalisations a été observée chez les enfants de moins de 5 ans, et une réduction marquée de la mortalité liée aux diarrhées a été rapportée [17].

En Australie, Buttery *et al.* [18] rapportent, après introduction des deux vaccins en juillet 2007, 89 à 94 % d'efficacité sur les hospitalisations dues au rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans et 68-93 % de réduction des admissions chez les enfants de moins de 1 an. En Belgique, l'introduction du vaccin monovalent a entraîné 65 à 83 % de diminution des hospitalisations [19].

Les données d'impact dans les pays à faibles revenus ne sont pas disponibles. Selon Kim *et al.* [20], sur la base d'une couverture à 70 %, la vaccination pourrait prévenir 0,9 à 2,8 millions de morts chez les enfants de moins de 5 ans sur une période de 10 ans, 4,5 à 13,3 millions d'hospitalisations et 41 à 107 millions de consultations. Chandran *et al.* [21] estiment, sur la base de la couverture du vaccin DT-Polio, que la vaccination contre le rotavirus pourrait éviter 166 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans chaque année.

En France, compte tenu qu'une généralisation de la vaccination n'a pas été possible, seules des données provenant d'un travail basé sur une modélisation mathématique, publié par F. Huet [22], permettent de calculer les effets potentiels d'une vaccination systématique des nourrissons. En étudiant le devenir d'une cohorte d'enfants de 1 jour à 5 ans, les auteurs montrent que 336 738 épisodes de gastroentérite à rotavirus surviendraient et seraient à l'origine de 14 décès, de 33 386 hospitalisations et de 279 000 jours d'arrêts de travail pour les parents. Le coût de la prise en charge de ces enfants serait de 63 millions d'euros pour la Sécurité sociale et de 117 millions d'euros de coût indirect pour la collectivité. Si tous les enfants de la cohorte étaient vaccinés, en prenant les résultats de l'étude de développement du vaccin RotaTeq, 11 décès et 249 000 épisodes de gastroentérite seraient évités, ainsi que 27 500 hospitalisations, 6 000 infections nosocomiales, plus de 100 000 consultations médicales et 206 700 jours d'arrêts de travail. L'économie réalisée serait de 47 millions d'euros pour la Sécurité sociale et 88 millions d'euros pour la collectivité.

Vaccination rotavirus et risque d'IIA

L'IIA est une obstruction intestinale secondaire à la pénétration d'un segment intestinal dans le segment immédiatement en aval, provoquant une occlusion et une ischémie, voire une nécrose ou une perforation intestinale. Le diagnostic d'IIA est une véritable urgence, puisque son pronostic est lié à la précocité de sa prise en charge. Chez le nourrisson, elle est idiopathique dans 90 % des cas, et peut survenir dans un contexte de virose avec adénolymphite mésentérique et hyperpéristaltisme localisé. L'IIA survient le plus souvent avant l'âge de 24 mois, avec un pic de fréquence autour de 6 mois et une pré-

dominance masculine (*sex ratio*: 2/1). Les décès suite à une IIA sont exceptionnels et liés à une prise en charge tardive ou inadaptée [11].

L'incidence spontanée des IIA pédiatriques est difficile à évaluer et varie selon les régions. En France, l'étude prospective Epistudy [23, 24], réalisée entre 2008 et 2012, a permis d'estimer l'incidence annuelle des IIA entre 25 et 30 pour 100 000 nourrissons avant l'âge de 1 an et à environ 15 pour 100 000 nourrissons avant l'âge de 4 mois. Au total, rapporté aux 800 000 naissances annuelles recensées en France, le nombre d'IIA chez les nourrissons âgés de moins de 1 an peut être estimé à près de 250 cas.

Les données en provenance des États-Unis, d'Australie, du Mexique, du Brésil, de Singapour, d'Europe et plus spécifiquement de Belgique montrent toutes un risque minime mais réel d'invagination suite à la vaccination par RotaTeq ou Rotarix [25-27].

À l'exception des données françaises, ce risque est cependant très faible: de l'ordre de 1 à 5 par 100 000 nourrissons vaccinés. De nombreuses publications confirment que les bénéfices de la vaccination contre le rotavirus dépassent de loin les risques liés aux invaginations [28-30].

L'étude de Dessai *et al.* [31] montre que le rapport bénéfice/risque pour un décès ou une hospitalisation est respectivement de 71 pour 1 et 1 093 pour 1, favorisant clairement la vaccination. Une évaluation, faite au Royaume-Uni [32], montre que chaque admission pour invagination potentiellement générée par la vaccination épargne 375 admissions pour gastroentérite (GE) sévère par rotavirus, et que chaque décès faisant suite à une invagination potentiellement générée par la vaccination est contrebalancé par une diminution de 88 décès sur GE sévère par rotavirus.

La situation en France

Selon des données récentes fournies par le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) français du 10 février 2015, pour la période allant de 2006 à octobre 2014, le taux de notification des invaginations intestinales aiguës survenant dans les 7 jours suivant la vaccination serait de l'ordre de 6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons vaccinés, avec une sévérité supérieure aux invaginations spontanées et un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital atteignant 8,5 % : 4/47 invaginations post-vaccinales (ANSM, 2015).

Pour le Rotarix, il y a eu 35 cas d'invagination dans le mois suivant la vaccination dont 21 dans les 7 jours suivant la vaccination. Trois cas ont été très sévères : 2 enfants admis en réanimation et 1 décès. Pour le RotaTeq, il y a eu 12 cas d'invagination dans le mois suivant la vaccination dont 6 dans les 7 jours suivant la vaccination. Un décès a également été constaté.

Ces observations préoccupantes, rapportées en France, sont en contradiction avec d'autres études [14, 25, 26]. Enfin, l'analyse d'articles scientifiques récents ne montre pas de différence d'efficacité vaccinale et/ou de différence quant aux effets secondaires entre les deux vaccins [27, 33].

Synthèse

Comme par le passé, pour d'autres vaccins, la France s'est illustrée par son manque de cohérence en matière de politique vaccinale. Dans un pays où le *lobbying* anti-vaccination est très puissant, ces errements n'ont guère amélioré la perception de la population et des professionnels de santé face à un sujet de santé publique aussi important. Les autorités se sont rangées derrière le sacro-saint principe

de précaution. Certes, la survenue de décès chez des enfants est un événement dramatique, mais ce n'est pas le vaccin qui a tué, c'est le retard à la prise en charge des invaginations qui a entraîné une issue fatale.

Ce sur quoi l'on doit s'interroger est "pourquoi dans les autres pays européens et aux États-Unis les IIA post-vaccinales sont-elles plus rares ? Et pourquoi, lorsqu'elles surviennent, elles évoluent moins souvent vers des complications sévères et/ou des décès ?".

Le développement du vaccin rotavirus a été précédé par le plus grand nombre d'études d'efficacité et de tolérance, réalisées dans toute l'histoire de la vaccination dans le monde. Son efficacité sur les formes sévères a largement été démontrée.

In fine, il semble que l'on ait évalué le rapport bénéfice/risque, en comparant le bénéfice pour la collectivité au risque pour l'individu vacciné.

Cela fait deux fois que le HCSP et l'HAS ne recommandent pas ce vaccin en précisant qu'avant de le généraliser, il faut diminuer le nombre de décès dus aux infections gastrointestinales chez l'enfant en France (objectif 40 de la loi du 9 août 2004). Cet objectif étant atteint, le HCSP et l'HAS concluent : "la vaccination rotavirus ne répond donc pas à une priorité de santé publique en France."

Quid du nombre de consultations, de jours d'hospitalisations, de prescriptions de médicaments et de laits spéciaux inutiles, de jours de travail perdus et de centaines de millions d'euros dépensés ? Les médecins submergés par les charges de travail, accusés d'aggraver le déficit de la Sécurité sociale et soumis au nouveau projet de santé avec généralisation du tiers payant apprécieront !

Bibliographie

1. BISHOP RF *et al.* Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, 1973;2:1281-1283.
2. PARASHAR UD *et al.* Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*, 2009;200:S9-S15.
3. DE ZOYSA I *et al.* Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ*, 1985;63:569-583.
4. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, 1998;102:1483-1491.
5. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999;48:1007.
6. GLASS RI *et al.* The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med*, 2006;35:75-77.
7. Rotavirus vaccines. WHO, 2007:285-96.
8. Rotavirus vaccines: an update. WHO, 2009: 533-40.
9. Vaccination systématique contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations, 2010.
10. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. Haut Conseil de la santé publique. 21 avril 2015.
11. Commission de la Transparence. HAS. Avis 4 : 1^{er} avril 2015. www.has-sante.fr
12. TATE JE *et al.* Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S56-S60.
13. TATE JE *et al.* Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2010;9:395-407.
14. PATEL MM, STEELE D, GENTSCH JR *et al.* Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S1-S5.
15. TATE JE *et al.* Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S30-S34.
16. CARVALHO-COSTA FA *et al.* Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2009;15:95-97.
17. RICHARDSON V *et al.* Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*, 2010;362:299-305.
18. BUTTERY JP *et al.* Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S25-S29.
19. BRAECKMAN T *et al.* Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S21-S24.
20. KIM SY *et al.* Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health*, 2010;10:253.

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

21. CHANDRAN A *et al.* Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics*, 2010;4:213-229.
22. HUET F *et al.* Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq in France. *Vaccine* 2007;25: 6348-6358.
23. FOTSO KAMDEM A *et al.* Épidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de 1 an. Résultats préliminaires de l'étude Epistudy. *BEH*, 2012;10-11:138-143.
24. Rapport du Haut Conseil de la santé publique du 29 novembre 2013 relatif à la place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>
25. YIH WK *et al.* Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*, 2014;370:503-512.
26. WEINTRAUB ES *et al.* Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*, 2014;370:513-519.
27. ROSILLON D *et al.* Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:763-768.
28. PARASHAR UD *et al.* Editorial commentary: intussusception and rotavirus vaccination--balancing risk against benefit. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1435-1437.
29. GLASS RI *et al.* Rotavirus vaccines--balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*, 2014;370:568-570.
30. CARLIN JB *et al.* Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1427-1434.
31. DESAI R *et al.* Potential Intussusception Risk Versus Benefits of Rotavirus Vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:1-7.
32. CLARK A *et al.* Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine*, 2014;32:3604-3610
33. LEPAGE P *et al.* Impact of rotavirus vaccines on rotavirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012;10:547-561.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.