

Vaccination contre les rotavirus: pas d'introduction dans le Plan suisse de vaccination

Chez les enfants en bas âge, les rotavirus représentent la principale cause de diarrhées nécessitant une hospitalisation. De nouveaux vaccins efficaces, sûrs et bien tolérés existent, qui correspondent à la plupart des sérotypes circulant en Suisse. Comme les gastro-entérites dues aux rotavirus sont de courte durée, ne laissent pas de séquelles à long terme et ne causent pratiquement aucun décès en Suisse, ces vaccins relativement chers présentent un rapport coût-bénéfice défavorable, comparé aux vaccins recommandés il y a peu. Cette raison, conjuguée aux résultats d'une enquête suggérant une acceptation insuffisante de la part des médecins vaccinateurs, a conduit l'Office fédéral de la santé publique en collaboration avec la Commission fédérale pour les vaccinations, après une analyse étendue, à ne pas introduire pour l'instant la vaccination contre les rotavirus dans le Plan suisse de vaccination.

Les rotavirus sont, à l'échelle mondiale, la principale cause de diarrhées nécessitant une hospitalisation chez les enfants. Dans les pays en voie de développement, la maladie est souvent mortelle. Presque tous les enfants sont infectés pour la première fois au cours de leurs 2 ou 3 premières années de vie. Ce sont surtout les nourrissons et les enfants entre 6 mois et 2 ans qui présentent les formes les plus graves, caractérisées par une forte déshydratation [1]. Par ailleurs, aucun autre facteur de risque n'est connu pour des gastro-entérites aiguës provoquées par le rotavirus (GERV), mis à part pour les rares cas d'immunodéficience primaire, où une infection par le rotavirus peut conduire à des diarrhées chroniques [2]. Les réinfections par le rotavirus présentent des symptômes de moindre intensité [3] et sont le plus souvent asymptomatiques chez les adultes [4].

Contre les GERV, deux nouveaux vaccins ont été développés (Rotarix® et RotaTeq®); ces dernières années, les Etats-Unis [5], l'Autriche, la Belgique, le Luxembourg [6], la Finlande [7] ainsi que quelques pays d'Amérique latine [8] les ont intégrés dans leur programme national

de vaccination. En Suisse, le Rotarix® est autorisé depuis janvier 2007 [9], et la procédure d'évaluation pour le RotaTeq® est en cours.

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) ont procédé, dans le cadre d'un groupe de travail commun, à l'analyse du Rotarix® et du RotaTeq® à partir d'un catalogue de critères accessible au public (http://www.ekif.ch/fr/downloads/Criteres_evaluation.pdf). Cette évaluation a servi de base à la décision de la CFV du 12 mars 2008 de ne pas recommander, pour l'instant, l'introduction de la vaccination contre les rotavirus dans le Plan suisse de vaccination. La position de la CFV et de l'OFSP est présentée et motivée plus en détail ci-après.

FARDEAU DE LA MALADIE

Les rotavirus sont chaque année la cause d'environ 111 millions de cas de gastro-entérites à travers le monde, de 25 millions de consultations médicales, de 2 millions d'hospitalisations ainsi que du décès de 611 000 enfants de moins de 5 ans. Alors que l'incidence de-

meure indépendante du produit national brut d'un pays, plus de 80% de la mortalité intervient dans les pays en voie de développement [10, 11].

En Suisse, sur la base des études disponibles, les estimations annuelles relatives aux enfants de moins de 5 ans se montent à 6200 cas de GERV avec visite médicale, ainsi qu'à 600 hospitalisations après infection ambulatoire et à 400 infections nosocomiales [12, 13]. Pour les années 1995 à 2005, les statistiques de mortalité publiées par l'Office fédéral de la statistique ne mentionnent pas le moindre décès lié aux rotavirus. En Suisse, pour une gastro-entérite infantile qui dure environ une semaine, se soigne facilement par réhydratation et ne cause aucun décès ni séquelles, les conséquences économiques et sociales restent limitées.

VACCINS

Rotarix® et RotaTeq® sont des vaccins vivants atténués, administrés par voie orale aux nourrissons à partir de six semaines en deux ou trois doses, dans un laps de temps strictement défini (la dernière dose doit être administrée avant la fin de la 24^e, respectivement de la 26^e semaine). Ils peuvent être administrés en même temps que les vaccinations de base recommandées pour les nourrissons, et la vaccination complémentaire contre les pneumocoques – pour le Rotarix®, également en même temps qu'un vaccin contre les méningocoques C – sans interférence, tant sur le plan immunologique que du point de vue du profil de sécurité [14, 15].

Rotarix® contient comme composé actif un isolat rotavirus d'origine humaine qui, contrairement aux réassortants humain-bovin contenus dans le RotaTeq®, se multiplie bien dans l'intestin humain et est souvent éliminé par les selles après la vaccination [14].

Durant la première saison à rotavirus suivant la vaccination, Rotarix® et RotaTeq® assurent une protection de 87%, respectivement 74% contre les GERV et de 96%, respectivement 98% contre les GERV sévères [16, 17]. Durant la deuxième saison, l'effet protecteur contre les

GERV s'élève à 72%, respectivement 63% et contre les GERV sévères à 86%, respectivement 88% [16, 17]. Le RotaTeq® garantit jusqu'à la fin de la troisième saison à rotavirus une efficacité de 69% contre les GERV [18].

Des études réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, avec plus de 60 000 participants, montrent que les deux vaccins sont sûrs [17, 19]. A la différence d'un précédent vaccin rotavirus [20], on n'a relevé aucune augmentation du risque d'invagination, fait confirmé par les données de surveillance après mise sur le marché américain du RotaTeq® [21].

Rotarix® contient un virus vaccinal du type G1P[8], RotaTeq® se compose de 5 sérotypes différents (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et P1[8]). Une étude récente menée à Genève et à Lucerne révèle que les deux vaccins protégeraient contre plus de 90% des souches de rotavirus circulant chez les enfants de moins de 5 ans en Suisse (Prof. Alain Gervaix, communication personnelle).

RAPPORT COÛT - BÉNÉFICE

En Suisse, l'unique analyse (non publiée) sur le rapport coût-utilité de la vaccination rotavirus a été effectuée par GlaxoSmithKline, le fabricant du Rotarix®. D'après cette étude, les coûts de vaccination s'élèveraient à 216 francs par personne, pour une économie de 48 francs en tenant compte des coûts directs occasionnés par les traitements ambulatoires et hospitaliers. Si l'on met en relation les coûts nets de vaccination avec le gain estimé de survie ajustée pour la qualité de vie, on obtient des coûts de 69 100 francs par année de survie ajustée pour la qualité de vie (QALY). Ce montant est nettement supérieur aux rapports coût-utilité d'autres vaccinations recommandées récemment comme, p. ex., celle contre les pneumocoques (39 300 francs/QALY [22]), contre les méningocoques (32 560 francs/QALY [23]) ou contre les papillomavirus humains (26 000 francs/QALY [24]). Dans d'autres pays européens comme l'Angleterre [25] et la France [26], le rapport coût-bénéfice de la vaccination contre les ro-

tavirus n'a pas non plus été estimé favorable.

ACCEPTABILITÉ

En Suisse, l'acceptabilité de la vaccination contre les rotavirus par le milieu médical a fait l'objet, en 2007, d'un sondage en ligne mené via InfoVac (<http://www.infovac.ch/index.php>) auquel 977 (26%) des 3799 abonnés ont participé (dont 489 pédiatres, soit 38% des 1304 pédiatres). Pour 64% des médecins participants, une vaccination de base contre les rotavirus ne se justifie pas, compte tenu du fardeau de la maladie, et 64% ne vaccineraient pas leurs propres enfants. Une recommandation officielle de vaccination serait suivie par 48% des médecins, à condition que les coûts du vaccin soient pris en charge par l'assurance-maladie de base. Sans cette prise en charge, seuls 18% des médecins suivraient encore cette recommandation.

Même en cas de prise en charge, 73% des médecins interrogés estimaient que la vaccination contre les rotavirus serait acceptée pour moins de 60% des enfants concernés. Sans prise en charge, le recours au vaccin serait inférieur à 20%, selon 63% des médecins. En l'absence de données directes sur l'acceptation par les parents d'une vaccination contre les rotavirus, un indice supplémentaire suggère une faible demande: la quantité limitée de doses de Rotarix® distribuée en Suisse, alors que le vaccin est disponible depuis un an.

STRATÉGIES DE VACCINATION

L'OFSP et la CFV ont défini, en 2005, quatre niveaux de recommandations: les vaccinations recommandées de base, les vaccinations recommandées complémentaires, les vaccinations recommandées aux groupes à risques et les vaccinations sans recommandation [27].

Les conditions pour une vaccination recommandée de base contre les rotavirus ne sont pas remplies, en particulier la nécessité d'un bénéfice substantiel pour la santé publique. En Suisse, les GERV ne constituent pas une cause de mor-

talité notable et ne laissent pas de séquelles à long terme; une réhydratation rapide permet d'éviter efficacement les évolutions sévères. Un rapport coût-utilité défavorable des vaccins actuellement disponibles ainsi que les indices d'un manque d'acceptation par les médecins concernés constituent deux arguments supplémentaires contre une vaccination de base.

Les conditions pour une vaccination recommandée complémentaire contre les rotavirus sont en principe remplies. Les GERV sont relativement fréquentes, mais pas létales, et l'intérêt individuel d'une protection vaccinale optimale résiderait dans la prévention des hospitalisations associées aux GERV. Cependant, le rapport coût-utilité défavorable n'est pas propice à une prise en charge par l'assurance obligatoire des soins. Une vaccination recommandée complémentaire sans prise en charge serait mal acceptée. Les médecins se sentiraient contraints d'informer sur une vaccination désapprouvée sous cette forme par une grande majorité d'entre eux; l'accès au vaccin dépendrait des moyens financiers des parents, ce qui serait considéré comme inéquitable.

Les conditions pour une vaccination contre les rotavirus recommandée aux groupes à risques ne sont pas remplies, en l'absence de facteurs augmentant le risque de façon significative pour les cas sévères de GERV. En cas de séjour prévu dans un pays mal équipé en infrastructures médicales, une indication dans le cadre de la médecine de voyages est envisageable; elle dépendra toutefois de la seule responsabilité financière des parents.

Maintenir la vaccination contre les rotavirus dans la catégorie des vaccinations sans recommandation tiendrait compte du manque de demande et du rapport coût-bénéfice. Un manque d'équité ne serait pas non plus à craindre. Il est connu que les pédiatres, en particulier, ont tendance à vacciner leurs enfants, même en l'absence de recommandation officielle et de prise en charge par les caisses maladie, s'ils sont convaincus du bénéfice du vaccin en question. Mais cette différence de traitement semble peu vraisemblable en ce qui concerne la

vaccination contre les rotavirus, au vu des résultats du sondage déjà communiqués. Dans le cas d'une vaccination sans recommandation, les médecins ne devraient informer sur l'option d'une vaccination contre les rotavirus que les patients qui en feraient explicitement la demande. Il faudrait tout de même garantir le même accès à l'information pour toute la population, par du matériel écrit approprié.

RECOMMANDATION

Pour les raisons susmentionnées, l'OFSP et la CFV ont décidé de maintenir, jusqu'à nouvel ordre, la vaccination contre les rotavirus dans la catégorie des vaccinations sans recommandation. Une recommandation en tant que vaccination complémentaire demeure envisageable ultérieurement; cela dépendra avant tout de l'évolution du prix et donc du rapport coût-bénéfice des vaccins.

Cette décision a pour effet de ne pas introduire la vaccination contre les rotavirus dans le Plan suisse de vaccination. Les médecins ne sont tenus d'informer leurs patients sur la possibilité de cette vaccination que sur demande. L'OFSP et la CFV vont publier du matériel approprié et accessible au public, afin de garantir que la population soit informée de façon équitable.

Les vaccins disponibles contre les rotavirus sont efficaces, sûrs et bien tolérés. Actuellement, un premier produit est disponible sur le marché suisse. Ainsi, la vaccination contre les rotavirus peut être effectuée sur demande individuelle ou dans le cadre de la médecine de voyages; elle est cependant financièrement à la charge des parents et ne repose sur aucune recommandation officielle. ■

Office fédéral de la santé publique
Groupe de travail Vaccination
contre les rotavirus
Commission fédérale pour les
vaccinations

Informations complémentaires
Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Section Vaccinations
Téléphone 031 323 87 06

Bibliographie

- Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (éditeurs). Principles and practice of infectious diseases. 6e édition. Philadelphia: Elsevier; 2005. S. 1902-1913.
- Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J Pediatr* 1980; 97: 61-65.
- Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
- Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 91-99.
- Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-13.
- Kudjavu Y, Lévy-Bruhl D, Pastore Celentano L, O'Flanagan D, Salmasso S, Lopalco P, Mullins N, Bacci SobotVwg. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU – preliminary results of a VENICE survey. *Euro Surveill* 2007; 12: E070426.1.
- Vesikari T. Rotavirus – does it affect adults and will infant vaccination protect adults? Presentation at 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, 19-22 April 2008.
- Pan American Health Organization. XVII Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable diseases, final report. 2006; 20-21.
- Swissmedic. Neuzulassungen. *Journal Swissmedic* 2007; 324-325, 360.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-572.
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-306.
- Laubereau B, Gateau S, Ehlken B, Huber K, Rohwedder A, Gervais A, Heining U, Schaad UB. Rotavirus-Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1822-1830.
- Bucher B, Aepli C. Population-based epidemiology of rotavirus hospitalisations in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 726-731.
- GlaxoSmithKline AG. Rotarix®. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (online) 2007; téléchargé le 23.8.2007 sous: <http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=de>
- Sanofi Pasteur MSD SNC. RotaTeq® – Annexe 1: Résumé des caractéristiques du produit. European Medicines Agency, product information 2007; téléchargé le 23.8.07 sous: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rotateq/H-669-PI-fr.pdf>
- Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckenoghe A. 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: 1757-1763.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gøthefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
- Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Goveia MG, Ward RL, Schodel F, Karvonen A, Drummond JE, DiNubile MJ, Heaton PM. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4821-4829.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, Lopez P, Macias-Parra M, Ortega-Barria E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavia-Ruz N, Salmeron J, Ruttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nunez E, Guerrero ML, Yazabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Saez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckenoghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-572.
- Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination – United States, February 1, 2006–February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 218-222.

22. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003; 21: 3273-3281.
23. Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21: 4145-4152.
24. Office fédéral de santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail Vaccination HPV. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations. 2007; 25-27.
25. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007; 25: 3971-3979.
26. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008; 26: 706-715.
27. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination en Suisse: niveaux de recommandations. *Bull BAG* 2005; Nr. 45: 817-821.
28. Posfay-Barbe KM, Heininger U, Aebi C, Desgrandchamps D, Vaudaux B, Siegrist CA. How do physicians immunize their own children? Differences among pediatricians and nonpediatricians. *Pediatrics* 2005; 116: e623-e633.