

Vaccination contre les rotavirus – nécessité ou luxe?

Christoph Aebi*, Berne

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Depuis peu sont disponibles deux nouveaux vaccins oraux vivants atténués contre le rotavirus, destinés aux nourrissons en dessous de six mois (Rotarix®, GlaxoSmithKline et RotaTeq®, Sanofi Pasteur MSD) (*tab.1*). Rotarix® est admis en Suisse. RotaTeq® est utilisé de routine aux Etats Unis, il est admis dans l'UE, l'enregistrement en Suisse est

en cours. La commercialisation de cette nouvelle génération de vaccins pour la prévention des gastroentérites à rotavirus (RV) soulève la question de leur introduction et utilisation en Suisse. Cette revue résume les connaissances actuelles et se termine par un regard sur les options possibles d'une stratégie vaccinale en Suisse.

Fardeau des infections à rotavirus en Suisse (estimation)	• 5 000–10 000 consultations médicales par an • 500–1 000 hospitalisations par an • < 1 décès par an • pas de séquelles à long terme
Vaccins	Rotarix® [admis], RotaTeq® [procédure d'admission en cours]
Principe de la vaccination	Immunisation active avec virus vivant atténué
Administration	Orale, possible en même temps que d'autres vaccins (p.ex. DTPa-IPV-Hib±HBV; PCV7)
Nombre de doses	2 (Rotarix®) ou 3 (RotaTeq®)
Schéma vaccinal (âge)	Rotarix®: à partir de 6 semaines; écart minimal 4 semaines 2^{ème} dose au plus tard à 24 semaines RotaTeq®: à partir de 6 semaines; écart minimal 4 semaines 1^{ère} dose au plus tard à 12 semaines; 3^{ème} dose au plus tard à 32 semaines
Protection vaccinale pour au moins deux saisons à rotavirus	Contre toute infection à rotavirus: > 70% Contre les hospitalisations dues au rotavirus: > 90% Contre toute hospitalisation pour gastroentérite: 42–59%
Effets indésirables	Comme placebo, notamment pas d'augmentation du nombre d'invasions
Contre-indications	• Dépassement de l'âge limite (voir ci-dessous) • Intolérance à un composant du vaccin • Déficit immunitaire • Prématurité
Analyse coût bénéfice	• Pas de bénéfice concernant les coûts directs • Pas de bénéfice ou bénéfice marginal en incluant les coûts indirects
Prix	Actuellement Fr. 244.– pour 2 doses Rotarix®
Recommandations dans les pays voisins	• Recommandé et remboursé: Belgique (sans publication de données coût bénéfice), Luxembourg • Recommandé, non remboursé: Autriche • Actuellement non recommandé: Allemagne, France, Italie, Espagne, Pays Bas, Royaume Uni

tableau 1: Rotavirus: fardeau de la maladie et vaccins

Virologie et composition des nouveaux vaccins RV

Les RV sont des virus relativement stables, qui restent infectieux pendant des heures sur la peau, pendant des jours sur des surfaces inanimées et pendant des semaines dans l'eau. Ils contiennent un génome RNA composé de deux bandes divisées en 11 segments codant 11 protéines. Sur le plan vaccino-logique intéressent les protéines de surface VP7 (déterminent le sérotype G) et VP4 (déterminent le sérotype P). Les deux protéines sont présentes en de nombreuses variantes chez l'homme et chez l'animal. En cas de co-infection par deux souches RV différentes, le génome segmenté permet en principe une «redistribution» des segments et la formation de nouvelles variantes antigéniques (virus réassorti). Néanmoins parmi les infections RV humaines dominent mondialement cinq combinaisons G–P, plus précisément G1 [P8], G2 [P4], G3 [P8], G4 [P8] et G9 [P8].

Rotarix® est une souche G1-P8 humaine monovalente atténuée. La combinaison G2-P4 n'est donc pas couverte, mais l'évidence indique que le vaccin peut induire une certaine immunité ou protection croisée entre P4 et P8¹. La réplication de cette souche vaccinale dans l'épithélium du grêle est très efficace, ce qui explique l'élimination fécale fréquente (documentée chez 50–80% des vaccinés après la première dose) et la nécessité de deux doses de vaccin seulement².

Rotateq® est un vaccin réassorti pentavalent, renfermant 5 souches d'origine bovine exprimant les sérotypes G1, G2, G3, G4-[P8] de type humain. L'origine bovine explique la faible faculté (comparativement au Rotarix®) de réplication dans la muqueuse de ces virus vaccinaux (documentée chez 9% des vaccinés après la première dose), la teneur virale plus élevée de ce vaccin et la nécessité d'administrer trois doses².

Fardeau de la maladie et clinique

Les RV sont transmis par contact direct (oro-fécal) et possiblement aussi par gouttelettes et provoquent, après un temps d'incubation de 2 à 4 jours, soit des vomissements, diarrhées aqueuses et un état fébrile durant 3 à 7 jours, soit une infection asymptomatique. Les RV représentent

mondialement l'agent infectieux le plus fréquent provoquant des gastroentérites sévères, déshydratantes chez les enfants de moins de 5 ans et sont à l'origine de 30–80% des hospitalisations dues à une gastroentérite. Les réinfections avec des souches du même ou d'un type différent sont fréquentes mais diminuent progressivement en intensité²⁾.

La charge occasionnée par les maladies dues aux RV dépend d'une part de facteurs généraux comme le climat (plus fréquentes en hiver dans les zones tempérées³⁾, pas de prépondérance saisonnière dans les zones tropicales), le développement régional (98% de la létalité associée au RV dans les pays du tiers-monde) et de facteurs socio-économiques (système de santé, pourcentage de parents exerçant une activité professionnelle). D'autre part, des facteurs individuels comme le bas âge (presque toutes les hospitalisations dues au RV concernent des enfants en dessous de 5 ans, *fig.1*), l'absence d'allaitement, l'habitat exigu ou certains déficits immunitaires peuvent accentuer le risque infectieux et la sévérité de la maladie. La fréquentation de crèches n'a été que partiellement identifiée comme facteur de risque, le risque étant alors de peu d'importance (p.ex. risque relatif de maladie chez des enfants en dessous de 24 mois 1.5⁴⁾).

Les études épidémiologiques pour la Suisse sont incomplètes. Les RV sont responsables de 22–59% des hospitalisations pour gastroentérite d'enfants en dessous de 5 ans^{5), 6)} et de 500–1000 hospitalisations par

an³⁾. L'incidence des hospitalisations dues aux RV dans cette tranche d'âge se situe autour de 1.5–1.7 par 1000 années enfant, ce qui est relativement peu en comparaison internationale (0.6 pour 1000 jusqu'à 13 pour 1000 dans différents pays européens et en USA). Cela correspond à un risque cumulé d'hospitalisation due aux RV jusqu'à l'âge de 5 ans de 1:134³⁾ (UE 1:54⁷⁾). Pour chaque hospitalisation, il faut compter environ dix consultations ambulatoires pour une gastroentérite à RV⁸⁾ et celles-ci représentent environ un quart de la totalité des épisodes à RV⁷⁾. Il faut ajouter en Suisse au moins une infection nosocomiale pour 1000 jours d'hôpital. La létalité est très basse (<1 décès associé aux RV par an) et on ne connaît pas de troubles durables de la santé.

Effet protecteur et sécurité des vaccins RV

Bien qu'il n'existe pas d'étude comparative, on peut admettre que Rotarix® et Rotateq® sont équivalents en termes d'effet protecteur et de sécurité. Dans des populations (majoritairement) européennes, en comparaison avec un placebo, la vaccination a évité, durant la première saison de RV, 74–78% de toute forme d'infection, 85–96% des infections sévères et 96–100% des hospitalisations dues aux RV^{1), 9), 10)}. L'effet protecteur durant la deuxième saison à RV après vaccination était essentiellement le même (*tabl.1*)^{1), 9)}. Le vaccin Rotarix®, qui ne contient pas d'antigène spécifique pour les souches G2 [P4] (voir ci-dessus), a montré une efficacité de 58%

contre toutes les formes d'infection et de 85% contre les manifestations sévères de cette souche¹⁾, ce qui prouve une protection croisée. Globalement les vaccins RV ont évité 42–59% de la totalité des hospitalisations pour gastroentérite des groupes d'âge examinés.

Les vaccins RV sont très bien tolérés et la fréquence de fièvre, vomissements, diarrhée, inappétence ou irritabilité, comparée à un placebo, a été la même dans de grandes études de phase 3. Il a notamment été prouvé à partir de collectifs de plus de 60 000 nourrissons (et cela se confirme dans la surveillance post-marketing) que les deux vaccins RV ne sont pas associés à une incidence élevée d'invagination^{9), 10)}. RotaShield®, le vaccin RV de première génération jamais commercialisé en Suisse, a été retiré du marché parce qu'il a été associé à l'invagination avec une incidence de 1:10 000¹¹⁾. La problématique de l'invagination explique la limite d'âge supérieure pour les études d'enregistrement des nouveaux vaccins et par conséquent pour l'âge conseillé pour la vaccination (*tabl.1*).

Vaccin RV en Suisse: pour et contre

Le tableau 2 montre une liste d'arguments avancés pour ou contre la vaccination de routine. Suite à l'établissement en 2005 de catégories de recommandations pour les vaccinations en Suisse¹²⁾, nous pouvons imaginer les scénarios suivants:

- 1) Vaccination recommandée de base: cela ne peut se justifier pour le vaccin RV, les ressources pédiatriques en Suisse étant telles que l'incidence de complications durables ou mortelles est négligeable.
- 2) Vaccination recommandée complémentaire (comme p.ex. le vaccin conjugué pneumococcique): on peut classer le vaccin RV dans cette catégorie, car, en «permettant de prévenir chaque année en Suisse un nombre élevé de cas de maladies, sans risque de complications graves ni séquelles permanentes pour les sujets sans facteurs de risque identifiables», il correspond à une des définitions mentionnées¹²⁾. La difficulté pour cette catégorie réside dans le remboursement par l'assurance obligatoire, condition nécessaire pour garantir à tous les enfants un accès égal à la

Pour	Contre
● Incidence élevée de cas de maladie et d'hospitalisations d'enfants en dessous de 5 ans indépendamment de facteurs de risque spécifiques ● Disponibilité de vaccins hautement efficaces et sûrs ● Réduction de la suroccupation des lits d'hôpital durant les mois d'hiver ● Prévention des infections nosocomiales ● Accessibilité identique à la prévention vaccinale pour tous les enfants ● Administration orale, pas de consultation médicale supplémentaire ● Augmentation escomptée de l'immunité de la population	● Létalité pratiquement nulle ● Pas de séquelles à long terme ● Relation coût bénéfice négative au prix actuel du vaccin ● Possible perte de l'effet protecteur en cas de changement de l'épidémiologie des sérotypes présents actuellement ● Absence de données concernant l'éventuelle circulation de virus vaccinaux dans la population et la possibilité d'un «réassortiment» avec les virus sauvages

Tableau 2: Vaccination de routine contre les rotavirus: pour et contre

prévention vaccinale. Mais les analyses économiques disponibles dans d'autres pays et attendues aussi pour la Suisse, montrent que la relation coût bénéfice pour la vaccination RV n'est pas favorable¹³⁻¹⁵. Cette évaluation est en tout cas valable lorsqu'on ne compare aux coûts d'un programme vaccinal que les coûts directs (c'est-à-dire les coûts assumés par les assureurs) de maladies à RV. Mais il est probable que la relation coût bénéfice reste défavorable même si les coûts indirects (surtout la perte de travail de parents d'un enfant atteint d'une infection à RV) sont pris en considération¹³⁻¹⁵. Il est donc probable que pour cette maladie fréquente mais relativement banale, le facteur économique pèse tellement lourd que les instances compétentes refuseront la prise en charge par l'assurance de base. Deux scénarios sont imaginables: remboursement nul ou partiel, ce qui représenterait, pour un vaccin recommandé, une nouveauté en politique vaccinale suisse, ou alors une réduction substantielle du prix du vaccin.

- 3) Vaccination de groupes à risque: une définition de groupes à risque n'existe pas et ne paraît par ailleurs pas judicieuse pour les infections à RV, celles-ci étant d'une part très répandues, le risque de décès et de séquelles durables d'autre part pratiquement inexistant.

- 4) Report de la décision: cette éventualité, assortie d'une réévaluation après un temps défini, est imaginable. Elle a été choisie par la France. Parmi les facteurs d'évaluation importants, seul le prix du vaccin et la priorité qu'on lui accorde dans le cadre de la stratégie vaccinale nationale sont des variables pouvant sensiblement influencer la décision à court ou moyen terme.

Etat actuel de l'évaluation en Suisse

Durant l'été 2007, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral pour la santé publique (OFSP) ont créé un groupe de travail chargé d'élaborer des recommandations concernant la vaccination RV. Pour terminer son travail, ce groupe d'experts ne dispose pas encore des analyses coût bénéfice pour les deux vaccins, ni des résultats d'une nouvelle étude clinique (MORBIS) faite à Lucerne et Genève, ni de l'évaluation de l'enquête faite par voie électronique auprès des médecins installés en décembre 2007. La publication de ces recommandations CFV/OFSP n'est pas attendue avant le troisième trimestre 2008.

* L'auteur est membre de la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Il a reçu durant les 5 dernières années des rémunérations pour des conférences et des contributions financières pour la participation à des congrès de la part des firmes GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur MSD.

Correspondence:

Prof. Dr Christoph Aebi
Clinique pédiatrique universitaire
Hôpital de l'Ile
3010 Berne
Tél. 031 632 94 87
Fax 031 632 94 84
christoph.aebi@insel.ch

Références:

Voir texte allemand

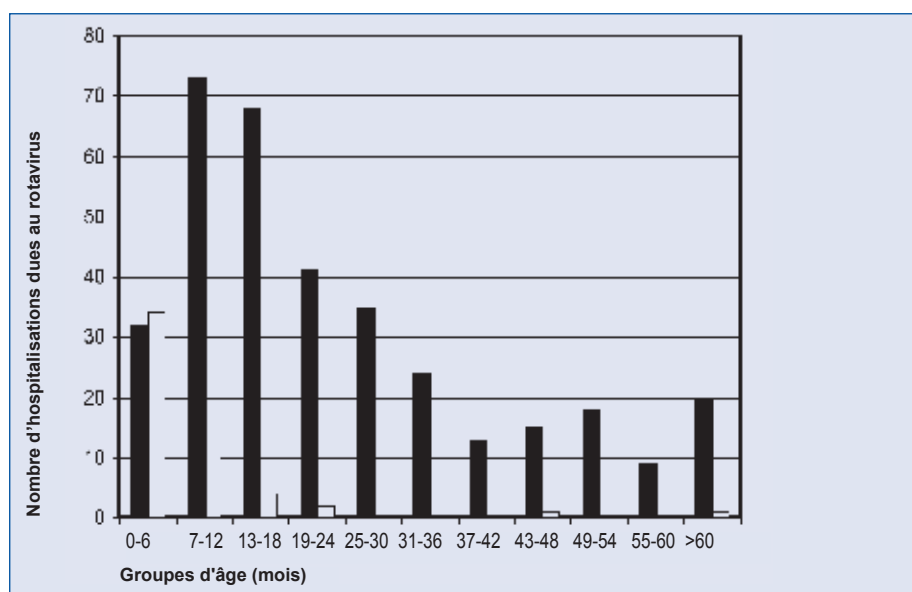


figure 1: Distribution, selon l'âge, des enfants hospitalisés suite à une infection à rotavirus de 1999 à 2003 à la clinique pédiatrique universitaire de l'hôpital de l'Ile, Berne. Colonnes foncées: infections acquises en milieu non hospitalier; colonnes blanches: infections nosocomiales³⁾.