

## AVIS

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

21 avril 2015

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 11 mars 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus.

Il est demandé au HCSP, au vu du rapport de pharmacovigilance relatif à l'expertise des effets indésirables des vaccins Rotarix® et RotaTeq®, d'indiquer si son avis du 29 novembre 2013 doit être modifié [1].

Le HCSP rappelle que la vaccination contre le rotavirus a fait l'objet d'un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en 2006 [2] puis du Haut Conseil de la santé publique en 2010 [3] ne recommandant pas cette vaccination. En novembre 2013, le HCSP a recommandé l'introduction de cette vaccination sous condition de ratios coût/efficacité acceptables. L'avis recommandait en outre la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance et qu'une information soit délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés sur le risque d'invagination et sur les manifestations cliniques devant amener à une consultation en urgence. Cette vaccination n'a pas été inscrite au Calendrier vaccinal dans l'attente des étapes ultérieures (évaluation de ces deux vaccins par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé en vue de leur admission au remboursement, et fixation de leur prix par le Comité économique des produits de santé).

Deux vaccins indiqués dans la prévention des infections à rotavirus sont disponibles en France depuis le 29 mai 2006 pour le vaccin Rotarix® et le 8 janvier 2007 pour le vaccin RotaTeq®. Le risque d'invaginations intestinales aiguës a été pris en compte dans les effets indésirables avec l'information notée dans le Résumé des caractéristiques du produit, le 30 août 2010 pour Rotarix® et le 8 avril 2011 pour RotaTeq®.

#### Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants :

##### ➤ Données actualisées de pharmacovigilance nationales et internationales

Un bilan national et international des données de pharmacovigilance de ces deux vaccins, issues respectivement du suivi national renforcé des effets indésirables (EI) initié depuis janvier 2012 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et des rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance, ont récemment été présentés au Comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM [4].

##### • Bilan national de pharmacovigilance

Depuis la mise sur le marché national des vaccins Rotarix® et RotaTeq®, jusqu'au 31 octobre 2014, un total de 508 cas d'effets indésirables (EI) dont 201 graves (39,6 %) a été rapporté au système de pharmacovigilance pour plus de 1 million de doses vendues soit un taux de notification de l'ordre de 103,4 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés, dont 40,9 cas graves pour 100 000 nourrissons vaccinés. Les effets indésirables digestifs

prédominant avec 379 cas (74,6 %) dont 142 (37,5 %) d'entre eux ont conduit à l'hospitalisation du nourrisson vacciné.

Parmi les EI graves post-vaccinaux (survenus dans les 30 jours après la vaccination), 47 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) ont été notifiés chez les nourrissons. Ces cas d'IIA sont survenus chez 25 garçons et 20 filles (sexe non connu dans 2 cas), d'âge médian 3 mois, dans un délai de 7 jours après vaccination pour 27 des 47 cas et un délai moyen de l'ordre de 8,5 à 10,3 jours. Sur ce total de 47 cas IIA, 33 d'entre eux sont apparus après une 1<sup>ère</sup> dose, 8 après la seconde dose et 1 après la 3<sup>e</sup> dose (rang vaccinal non connu pour 5 cas).

L'évolution a été défavorable pour deux cas aboutissant au décès des nourrissons, bien que pour l'un d'entre eux, l'imputabilité à la vaccination ne puisse être ni affirmée, ni exclue (décès survenu plus d'une semaine après la 3<sup>e</sup> dose). La gravité de ces deux cas notifiés au cours du dernier trimestre 2014 alors que l'un d'entre eux est survenu en 2012 et analysé rétrospectivement, est en grande partie liée à une prise en charge tardive.

Le traitement instauré pour les 45 autres nourrissons a concerné : 14 interventions chirurgicales dont 3 ayant nécessité une résection digestive, 21 cas de réductions par lavement, 8 cas de régressions spontanées et n'a pas été renseigné dans 2 cas.

Un total de 24 rectorragies, toutes d'évolution favorable spontanément (non renseignées dans 3 cas), a été rapporté parmi les autres cas graves marquants de ce bilan national.

- **Bilan international de pharmacovigilance**

Compte tenu des données disponibles depuis plus de huit années de commercialisation dans le monde, un total de 44 624 effets indésirables dont 17 943 graves (40,2 %) a été rapporté pour plus de 269 millions de doses vendues, soit un taux de notification de l'ordre de 38,4/100 000 nourrissons vaccinés, dont 15,5 graves/100 000 nourrissons vaccinés.

Un total de 1 594 cas d'IIA post-vaccinales a été rapporté au cours de cette période. En considérant les nombres cumulés de cas d'IIA rapportés pour chacun des deux vaccins concernés en 2010, puis en 2012, le taux moyen actuel estimé de notifications d'IIA est de l'ordre de 0,4 à 1,2/100 000 doses vaccinales.

Parmi l'ensemble de ces observations d'IIA, une vingtaine d'entre elles médicalement confirmées mais majoritairement peu documentées ont conduit au décès du nourrisson. La majorité de ces cas a été rapportée sur le continent américain. Pour cinq de ces cas (2 au Nicaragua, 1 au Mexique, 1 au Brésil, 1 aux Etats-Unis), pour lesquels les dates de vaccination, dates d'apparition des signes, dates de décès sont indiqués, l'imputabilité de la vaccination contre les infections à rotavirus dans la survenue de l'IIA ne peut donc pas être exclue, malgré la présence de facteurs confondants tels que la co-administration d'autres vaccins associée au Rotarix® ou au RotaTeq® ou l'existence d'antécédents médicaux ou de pathologie sous-jacente d'ordre digestif.

Tout comme pour les cas nationaux d'évolution fatale, une prise en charge tardive de l'enfant par rapport à l'apparition des premiers signes évocateurs de l'IIA a possiblement contribué à ces décès.

A noter qu'aucun décès potentiellement imputable à la vaccination contre les infections à rotavirus n'a été rapporté en Europe à l'exception de ceux notifiés en France.

La réduction des IIA post-vaccinales, documentée dans les pays anglo-saxons, a été chirurgicale dans 30 à 50 % des cas [6,7].

**Au total**, le taux de notification des EI graves survenus en France peut être estimé de 28,8 à 45,7 pour 100 000 nourrissons vaccinés et celui des IIA post-vaccinales de 8,6 à 9,9 pour 100 000 nourrissons vaccinés. Concernant les IIA survenues dans un délai de 7 jours après la vaccination, le taux de notification est de 4,3 à 5,9 pour 100 000 nourrissons vaccinés, soit un excès de cas d'IIA attribuable proche de celui décrit dans la littérature pour chacun des deux vaccins concernés (3,45 à 6,0/100 000 vaccinés) [5,7-9].

Le HCSP, dans son avis du 29 novembre 2013, avait pris en compte le sur-risque d'IIA en recommandant que l'information sur ce risque soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés. Aucune donnée concernant des décès secondaires à une invagination post-vaccinale n'était disponible à cette époque.

#### ➤ **Données des études pharmaco-épidémiologiques**

A la suite du signal de pharmacovigilance en faveur d'une association entre vaccination contre les rotavirus et risque d'IIA, plusieurs études ont confirmé l'excès de risque en utilisant une méthodologie « analyse des séries de cas » (« self-controlled case series »)<sup>1</sup>.

La première étude publiée a concerné Rotarix®. Elle a montré un excès de risque au Mexique de 5,3 [3,0-9,3] dans les 7 jours suivant la première dose ainsi qu'un plus faible excès de risque au Brésil dans les 7 jours suivant la seconde dose (2,6 [1,3-5,2]) [5]. Une seconde étude réalisée au Mexique a confirmé l'excès de risque dans les 7 jours suivant la première dose de Rotarix® (6,49 [4,17-10,09]) [10]. Dans une étude australienne nationale, pays où les deux vaccins sont utilisés, l'excès de risque a été estimé en fonction du vaccin utilisé, du délai écoulé depuis la vaccination et du rang de la dose. L'excès de risque d'IIA était maximum dans la semaine suivant la première dose, estimé à 6,7 [2,4-19,01] pour Rotarix® et 9,9 [3,7-26,4] pour RotaTeq®, mais restait significativement supérieur à 1 dans les deux semaines suivantes. Un excès significatif était également mis en évidence dans la semaine suivant la seconde dose pour les deux vaccins (estimé à 2,8) mais pas au-delà. Aucun excès n'était mis en évidence après la troisième dose du vaccin RV5 [7].

Une étude américaine concluait à un excès de 9,1 dans la semaine suivant la première dose de RotaTeq® et à un excès global durant les trois premières semaines de 4,2, mais ne mettait pas en évidence d'excès après les doses suivantes. Le nombre de doses de Rotarix® administrées était insuffisant pour estimer un excès de risque [11].

Enfin, une équipe française a estimé l'excès de risque à partir des données de pharmacovigilance internationales, en utilisant comme période de référence la période J15-J30. Elle a retrouvé un excès de risque significatif sur la période J3-J7 après la première dose de chacun des deux vaccins [8,9].

**Au total**, un excès de risque dans la semaine suivant l'administration de la première dose des deux vaccins a été retrouvé dans toutes les études. Un excès de risque plus faible a été de manière moins constante mis en évidence entre J7 et J21 après la première dose ainsi que dans la première semaine après la seconde dose.

#### ➤ **Données récentes sur les hospitalisations et les décès liés aux invaginations intestinales aiguës en France sans connaissance du statut vaccinal vis-à-vis des rotavirus**

D'après les données du PMSI, entre 2009 et 2013, le nombre annuel moyen de séjours pour invagination chez les enfants de moins de 2 ans a été de 1 208 (1 139 à 1 301). La tranche d'âge 0-5 mois rend compte de 20 % des séjours contre respectivement 32 % et 49 % dans les tranches d'âge de 6-11 mois et 12-23 mois. Les proportions de séjours pour IIA comportant un acte chirurgical varient entre 18 et 23 % pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois, entre 12 et 17 % pour les nourrissons âgés de 6 à 11 mois et entre 7 et 10 % pour les nourrissons âgés de 1 an.

Un seul décès a été identifié durant ces cinq années dans le PMSI. Il a concerné un nourrisson âgé de 4 mois, sans facteur de risque rapporté, décédé en 2012.

L'analyse de la base des certificats de décès a permis d'identifier, sur la période 2009-2011, un second décès survenu en 2011. Il a concerné un enfant âgé de 2 mois, grand prématuré, présentant des séquelles neurologiques.

<sup>1</sup> Dans cette approche, cet excès de cas est mesuré par le rapport, chez les mêmes enfants, entre le risque après vaccination et le risque dans des périodes hors vaccination.

En conséquence, la notification d'effets indésirables graves y compris ayant pu entraîner la mort, après la vaccination de nourrissons contre les infections à rotavirus, conduit le HCSP à reconsidérer sa position relative à cette vaccination.

Du fait de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'IIA (décès, résections) probablement liée à une prise en charge tardive et ne pouvant exclure que de telles situations se reproduisent, le HCSP suspend la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale.

Par ailleurs, ni la littérature internationale relative aux pays industrialisés, ni les données épidémiologiques nationales ne permettent d'identifier des facteurs de comorbidité ou des facteurs de risque environnementaux (conditions de vie, zone géographique sur le territoire national) susceptibles de définir une population de nourrissons pour laquelle la balance bénéfice/ risque pourrait être plus favorable. Ceci ne permet donc pas de proposer une stratégie de vaccination sélective, ciblée sur certains nourrissons.

Le HCSP rappelle par ailleurs que si cette vaccination est pratiquée à titre individuel et dans le cadre de son 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.

*Le CTV a tenu séance le 8 avril 2015 : 17 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 16 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.*

## Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations. 29 novembre 2013.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404> (consulté le 27/03/2015).

[2] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis relatif à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois. 22 septembre et 5 décembre 2006.

[3] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. 28 mai 2010.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151> (consulté le 27/03/2015).

[4] Compte rendu Comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM du 10/02/15.

Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Vaccins-contre-les-rotavirus-RotaTeq-et-Rotarix-et-rappel-sur-la-prise-en-charge-de-l-invagination-intestinale-aigue-du-nourrisson-Point-d-Information> (consulté le 27/03/2015).

[5] Patel M, Lopez-Collada V, Bulhoes MM, *et al.* Intussusception Risk and health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364(24): 2283-92.

[6] Harber P, Patel M, Pan Y, *et al.* Intussusception after Rotavirus vaccines reported to VAERS 2006-2012. *Pediatrics* 2013; 131(6): 10142-1049.7.

[7] Carlin JB, *et al.* Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Austria's national immunization program. *Clin Infect Dis* 2013, 57(10):1427-34.

[8] Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. A new self-controlled case series method for analyzing spontaneous reports of adverse events after vaccination. *Am J Epidemiology*, 2013; 178(9): 1496-504.

[9] Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: Evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine* 2015; 33(8): 1017-20.

[10] Velazquez FR, *et al.* Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(7): 736-44.

[11] Yih W, Lieu T, Kulldorff M, *et al.* Intussusception Risk after Rotavirus vaccination in US infants. *N Engl J Med* 2014; 370(6): 503-12.

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)