



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus

Révision de la stratégie vaccinale
et détermination de la place des
vaccins Rotarix et RotaTeq

Validé par le Collège le 23 juin 2022

Table des figures

Figure 1. Structure des rotavirus.....	25
Figure 2. Répartition des centres français participant au réseau EuroRotaNet	27
Figure 3. Distribution temporelle du nombre de prélèvements positifs pour rotavirus pour la saison 2020-21 comparée aux maximums et minimums des saisons de 2006 à 2021	28
Figure 4. Distribution temporelle de la proportion de prélèvements positifs pour rotavirus comparée aux maximums et minimums des saisons de 2006 à 2021.....	28
Figure 5. Distribution des combinaisons de génotypes G et P des rotavirus détectés en France durant la saison 2020-21 (364 prélèvements).....	29
Figure 6. Distribution des combinaisons de génotypes G et P des rotavirus détectés en France durant l'ensemble de la surveillance 2006-21 (11 688 prélèvements).....	30
Figure 7. Distribution des génotypes G et P détecté en France pour la saison 2020-21	31
Figure 8. Distribution des génotypes G et P détecté en France entre 2006 et 2021....	31
Figure 9. Nombre de consultations estimés pour GEA à rotavirus chez les médecins généralistes et taux d'incidence pour 100 000 enfants de moins de 3 ans, par saison épidémique (S47 à S16), de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.....	35
Figure 10. Taux d'incidence estimé de GEA à rotavirus pour 100 000 enfants (de moins de 3 ans), par saison épidémique (S47 à S16) et par tranches d'âges, de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.	36
Figure 11. Nombre mensuel de passages aux urgences hospitalières pour GEA (toutes causes), chez les moins de 3 ans, de juin 2014 à juin 2019 : données brutes et données redressées, France entière.....	37
Figure 12. Nombre mensuel de passages aux urgences hospitalières pour GEA à rotavirus (données estimées), par classes d'âge en mois, chez les moins de 3 ans, de juin 2014 à juin 2019, France entière.....	38
Figure 13. Inclusions et exclusions des hospitalisations en lien avec une GEA-RV, de la saison 2014-15 à la saison 2019-20, France entière.....	39
Figure 14. Nombre d'hospitalisations GEA à rotavirus par tranches d'âges (chez les moins de 3 ans) et par saison (10 mois), de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.....	40
Figure 15. Durée de séjour des hospitalisations GEA (en nombre de jours) par tranches d'âges (chez les moins de 3 ans), de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.....	40
Figure 16. Nombre d'hospitalisations prévenues par protection directe et indirecte, selon différents scénarii de couverture vaccinale (n = 20 000 simulations)	152

Table des tableaux

Tableau 1. Etat des lieux des recommandations en matière de vaccination contre les infections à rotavirus au niveau des pays européens, d'après l'ECDPC, 2017 (2-4).....	20
Tableau 2. Caractéristiques des deux vaccins contre les infections à rotavirus disponibles en France.....	44
Tableau 3. Tableau récapitulatif des revues évaluant l'efficacité en vie réelle d'un schéma de vaccination contre les rotavirus (Rotarix et/ou RotaTeq) dans la prévention des hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA-RV chez les enfants de moins de 5 ans dans des pays à haut niveau de revenus.....	55
Tableau 4. Ratio ajustés relatifs aux hospitalisations avant /après vaccination chez des enfants de moins de 5 ans, selon leur statut socio-économique	63
Tableau 5. Estimation du nombre d'hospitalisations pour GEA toutes causes évitées chez des enfants de moins de 12 mois en 2015-16 (pour une couverture vaccinale cible de 95%).....	64
Tableau 6. Efficacité en vie réelle du vaccin Rotarix contre différentes souches génotypiques dans les pays à hauts revenus (d'après Catès <i>et al.</i> , 2021) (45).....	66
Tableau 7. Efficacité en vie réelle du vaccin RotaTeq contre différentes souches génotypiques dans les pays à hauts revenus (d'après Catès <i>et al.</i> , 2021) (45).....	66
Tableau 8. Nombre d'échantillons positifs aux rotavirus, selon leur génotype en période pré/post-vaccinale	71
Tableau 9. Risque Relatif des IIA post vaccinations. Données internationales : méta-analyses d'études observationnelles publiées après 2015.....	77
Tableau 10. Données de la littérature, autres que les méta-analyses, publiées après 2015, concernant le risque d'IIA et la vaccination rotavirus.....	79
Tableau 11. Listes des effets indésirables les plus fréquents observés à la suite de la vaccination avec Rotarix.....	86
Tableau 12. Listes des effets indésirables les plus fréquents observés à la suite de la vaccination avec RotaTeq	88
Tableau 13 : Paramètres modifiés dans l'évaluation économique de 2013, et valeurs attribuées pour l'évaluation de 2006.	99
Tableau 14. Estimations du recours aux soins pour les GEA-RV chez les enfants dans les pays développés n'ayant pas de programme de vaccination en routine contre le rotavirus.....	121
Tableau 15. Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline	123
Tableau 16. Format PICOT des questions d'évaluation relatives à la tolérance, à l'efficacité, à l'immunogénicité en vie réelle et à l'évaluation économique.....	134
Tableau 17. Etude Rota-036 - Résultats d'efficacité pour la première année de vie (analyse principale, population PP).....	135

Tableau 18. Etude Rota-036 - Résultats d'efficacité pour les deux premières années de vie (population PP)	135
Tableau 19. Etude REST – Principaux résultats d'efficacité (population PP)	136
Tableau 20 : Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour GEA-RV jusqu'à 2 ans après la vaccination (n=34 035) [IC 95%] (étude REST)	136
Tableau 21 : Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour GEA-RV jusqu'à 3 ans après la vaccination (n=20 736)(étude FES, extension de l'étude REST conduite en Finlande).....	136
Tableau 22. Efficacité en vie réelle de la vaccination dans la prévention des GEA-RV toutes sévérités (consultations en ville, passages aux urgences, hospitalisations) dans les pays à hauts revenus	137
Tableau 23. Evaluation de l'impact de la vaccination dans la prévention des GEA-RV toutes sévérités : cas confirmés en laboratoire, consultations en ville pour GEA-RV, hospitalisation et/ou admission pour GEA-RV.....	139
Tableau 24. Evaluation de l'impact de la vaccination sur les consultations en ville et hospitalisations pour GEA toutes causes et les infections nosocomiales à GEA-RV	141
Tableau 25. Efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus dans la prévention des hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA RV	144
Tableau 26. Efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus dans la prévention des hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA toutes causes	147
Tableau 27. Efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus selon les classes d'âge d'enfants vaccinés.....	148
Tableau 28. Efficacité en vie réelle de la vaccination dans la prévention des consultations en ville pour GEA-RV et GEA toutes causes	151
Tableau 29. Efficacité indirecte, bénéfices et risques d'une vaccination contre les rotavirus en France en 2018, selon différents scénarii de couvertures vaccinales et de baisse de protection (n = 20 000 simulations) (72).....	152
Tableau 30. Résultats et détails de toutes les analyses économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus examinées par l'ECDC en 2017.	153
Tableau 31 : Résultats sélectionnés de l'examen systématique publié par Kotirum <i>et al.</i> en 2017 (84) concernant les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus	161
Tableau 32 : La liste de contrôle CHEERS pour les évaluations économiques qui n'ont pas été inclus dans les revues systématiques réalisées par l'ECDC ou par Kotirum <i>et al.</i>	172

Descriptif de la publication

Titre	Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins Rotarix et RotaTeq
Méthode de travail	Recommandation vaccinale
Objectif(s)	Réévaluer la stratégie vaccinale contre les infections à rotavirus, et définir, le cas échéant, la place des vaccins Rotarix et RotaTeq.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Autosaisine
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation de santé publique et évaluation de vaccins (SESPEV)
Pilotage du projet	Coordination : Karine PETITPREZ, chef de projet scientifique, SESPEV (Chef de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint au chef de service : Clément PIEL)
Participants	Expertise externe à la HAS Personnes auditionnées : Serge GILBERG (CMG) ; Robert COHEN, Hervé HAAS et Christelle GRAS-LEGUEN (CNPP) ; Françoise LIPCHITZ (UFAL) Rapporteurs de la Commission : Sylvie ESCOLANO, Jean DU BREUILLAC, Emmanuel GRIMPREL
Recherche documentaire	De janvier 2015 à avril 2022 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 6) Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs	Amélia DEGUILHEM, Interne de Pharmacie, Karine PETITPREZ, Cheffe de projet scientifique, Dominic THORRINGTON, Chef de projet scientifique, Elisabeth ROUVEIX, Chargée de projet sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service SESPEV et de la cheffe de service Patricia MINAYA FLORES
Conflits d'intérêts	Les auteurs ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les auteurs ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Examen par la Commission Technique de Vaccination : 14 juin 2022 Collège de la HAS le 23 juin 2022
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2022 – ISBN :

Sommaire

Synthèse	9
1. Introduction	18
2. Contexte	19
2.1. Recommandations à l'internationale et en France	19
2.1.1. Recommandations internationales	19
2.1.2. Historique des recommandations vaccinales françaises et avis de la HAS	21
2.1.3. Conclusion sur les recommandations internationales et françaises	25
2.2. Données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus	25
2.2.1. Diversité des rotavirus	25
2.2.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections à rotavirus en France et en Europe	26
2.2.2.1. Réseau de partenaires et répartition géographique	26
2.2.2.2. Distribution saisonnière des épidémies à rotavirus	27
2.2.2.3. Analyse de la répartition des combinaisons génotypiques G/P	28
2.2.2.4. Analyse de la répartition des génotypes G ou P	30
2.2.2.5. Variations temporelles des combinaisons de génotypes G/P entre 2006 et 2021	31
2.2.2.6. Conclusions sur les données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus	33
2.3. Epidémiologie et estimation du fardeau des gastroentérites à rotavirus	34
2.3.1.1. Estimation du nombre d'épisodes et du recours aux soins primaires en France métropolitaine	34
2.3.1.2. Estimation du nombre de recours aux urgences hospitalières	36
2.3.1.3. Estimation du nombre d'hospitalisations	38
2.3.1.4. Gastroentérites aiguës à rotavirus nosocomiales	41
2.3.1.5. Conclusions sur les données relatives au fardeau des gastroentérites à rotavirus en France métropolitaine entre 2014 et 2019	43
2.4. Vaccins disponibles en France : Rotarix et RotaTeq	43
2.5. Données de couverture vaccinale en France	45
3. Méthode	47
4. Résultats : revue de la littérature	50
4.1. Efficacité	50

4.1.1.	Rappel des données d'efficacité de Rotarix et de RotaTeq dans les études pivot	50
4.1.2.	Mise à jour des données d'efficacité de Rotarix et de RotaTeq : méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	51
4.1.3.	Efficacité en vie réelle et impact	52
4.1.3.1.	Efficacité en vie réelle et impact sur les GEA-RV toutes sévérités	53
4.1.3.2.	Efficacité en vie réelle et impact sur les passages aux urgences et/ou hospitalisations pour GEA-RV	54
4.1.3.3.	Efficacité en vie réelle et impact sur les passages aux urgences et/ou hospitalisations pour GEA toutes causes	57
4.1.3.4.	Efficacité en vie réelle et impact sur les consultations en ville pour GEA-RV	58
4.1.3.5.	Efficacité en vie réelle et impact sur les consultations en ville pour GEA toutes causes	59
4.1.3.6.	Impact sur les infections nosocomiales à rotavirus	59
4.1.3.7.	Autres études d'intérêt	60
4.1.3.8.	Efficacité vaccinale croisée selon les souches de rotavirus	65
4.1.4.	Impact de la vaccination sur les géotypes circulants	67
4.1.5.	Efficacité indirecte en vie réelle : notion d'immunité de groupe	71
4.1.6.	Conclusion globale sur les données de la littérature relative à l'efficacité des vaccins Rotarix et RotaTeq	73
4.2.	Sécurité et tolérance	75
4.2.1.	Invaginations intestinales	75
4.2.1.1.	Méta-analyses d'essais contrôlés randomisés	75
4.2.1.2.	Méta-analyse d'études observationnelles	76
4.2.1.3.	Revue de littérature sans méta-analyse	77
4.2.1.4.	Autres données de la littérature relatives aux IIA publiées depuis 2015	77
4.2.2.	Autres effets secondaires	81
4.2.2.1.	Focus sur le syndrome de Kawasaki	81
4.2.2.2.	Autres événements	82
4.2.2.3.	Cas particulier des GEA à souches vaccinales	83
4.2.2.4.	Conclusion globale sur les données de la littérature relatives aux effets secondaires liés à la vaccination par Rotarix et RotaTeq	83
4.2.3.	Données de pharmacovigilance en France, en Europe et à l'international depuis 2014	85
4.2.3.1.	Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)	85
4.2.3.2.	Données EudraVigilance – Europe et International	86

4.2.4.	Conclusion sur les données de pharmacovigilance en France, en Europe et à l'international depuis 2014 transmises par l'ANSM	91
4.2.5.	Conclusion globale sur l'ensemble des données de sécurité	91
4.3.	Revue de la littérature des modélisations quantitatives de l'impact attendu sur les hospitalisations	92
4.4.	Acceptabilité en France	95
4.5.	Vaccinations concomitantes	96
4.5.1.	Co-administration des vaccins Rotarix et RotaTeq avec les vaccinations infantiles de routine	96
4.5.2.	Co-administration des vaccins Rotarix et RotaTeq avec des vaccins méningococciques	97
4.6.	Données médico-économiques	98
4.6.1.	Evaluations économiques réalisées par le HCSP en 2006 et 2013	98
4.6.2.	Revue systématique menée par l'ECDC en 2017 sur les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus	99
4.6.2.1.	Examen des analyses effectuées en France	101
4.6.3.	Revue de la littérature réalisée par la HAS	102
4.6.4.	Conclusion sur les données médico-économiques	104
5.	Synthèse des auditions de parties prenantes	106
5.1.	Audition du Collège de la Médecine Générale (CMG) / Serge Gilberg	106
5.2.	Audition du Conseil national professionnel de Pédiatrie (CNPP) / Robert Cohen, Hervé Haas et Christelle Gras-Leguen	107
5.3.	Audition de l'Union des Familles Laïques (UFAL) / Françoise Lipchitz	109
6.	Recommandation vaccinale	110
	Table des annexes	116
	Références bibliographiques	175
	Abréviations et acronymes	185

Synthèse

Les infections à rotavirus responsables de gastroentérites aiguës chez les nourrissons et les jeunes enfants avec un lourd fardeau pour le système de soins

Les infections à rotavirus sont la principale cause des gastroentérites aiguës (GEA) d'origine virale, qui touchent en particulier les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans. Les GEA liées aux infections à rotavirus (GEA-RV) sont plus fréquentes en hiver dans les pays tempérés comme la France, où elles apparaissent chaque année sous forme d'épidémie.

L'infection se manifeste le plus souvent par une diarrhée, des vomissements et de la fièvre. Dans la plupart des cas, la maladie est bénigne et la guérison survient spontanément en quatre à sept jours. Dans certains cas, la diarrhée et les vomissements peuvent entraîner une déshydratation aiguë dangereuse, qui peut nécessiter une hospitalisation : les nourrissons âgés de 0 à 11 mois sont la tranche d'âge la plus représentée pour ce qui est des passages aux urgences et des hospitalisations pour GEA-RV (respectivement 42% et 45%). Par ailleurs, ce sont les enfants de 12 à 23 mois que l'on retrouve le plus fréquemment en consultation pour GEA-RV chez le médecin généraliste (43%). En France métropolitaine, le fardeau des GEA-RV à chaque saison hivernale chez les enfants de moins de 3 ans a été estimé en moyenne à plus de 57 000 consultations en médecine générale (données du réseau Sentinelles), 28 000 passages aux urgences (données du réseau OSCOUR) et plus de 20 000 hospitalisations (données du PMSI). Les décès dus aux GEA-RV¹ sont toutefois exceptionnels en France. En période hivernale épidémique, le rotavirus est aussi la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie : celles-ci touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection naturelle et sont responsables d'un allongement de la durée de séjour des enfants hospitalisés.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, le traitement repose, quelle que soit la cause de la GEA, sur l'administration de solutés de réhydratation orale et ne nécessite généralement pas d'autres traitements. Administrés rapidement pour traiter la déshydratation induite par la fièvre, la diarrhée et les vomissements, ils préviennent en partie les formes sévères de gastroentérite.

Une vaccination contre les infections à rotavirus largement recommandée et introduite au programme de vaccination au niveau international mais suspendue en France

Depuis 2006, deux vaccins vivants disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour leur formulation buvable, dans la prévention des GEA-RV chez le nourrisson : Rotarix (monovalent, en 2 doses) et RotaTeq (pentavalent, en 3 doses).

La vaccination universelle des nourrissons contre les infections à rotavirus est recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'Académie européenne de Pédiatrie (EAP) et la Société européenne des maladies infectieuses pédiatriques (ESPID). Selon l'OMS, 127 pays dans le monde l'ont introduit dans leur programme de vaccination avec plus de dix ans de recul pour certains. En Europe, les autorités sanitaires de 28 pays l'ont introduit dans leur

¹ Parmi les 203 284 hospitalisations pour GEA retenues sur les cinq saisons de 2014 à 2019, 32 décès étaient rapportés, dont 59% étaient des nourrissons de moins de 1 an. En appliquant un coefficient de 50% de décès attribuables à une GEA-RV, le nombre estimé de décès serait de 16 décès pour les 5 saisons, soit 3,2 décès par saison attribuable au rotavirus (estimation à considérer avec prudence car ne tenant pas compte des décès Cépi-DC ni des décès extra-hospitaliers)

programme de vaccination, et à ce jour seuls 9 pays² ne l'ont pas recommandée ; 4 autres³ ont ciblé uniquement les nourrissons à risque.

En France en 2013, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) avait introduit la vaccination contre les infections à rotavirus dans le calendrier vaccinal des nourrissons, 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. En avril 2015, la notification d'effets indésirables graves survenus après cette vaccination avait conduit le HCSP à suspendre⁴ la recommandation de vaccination universelle des nourrissons contre les infections à rotavirus en France. Suite à cette suspension, la Commission de Transparence avait rendu en 2015 des avis jugeant le Service médical rendu (SMR) des vaccins Rotarix et RotaTeq insuffisant.

Le rapport présenté ici fait suite à une auto-saisine de la HAS visant à évaluer la pertinence de lever la suspension de la recommandation émise par le HCSP de vacciner les nourrissons contre les infections à rotavirus. Ce travail s'est appuyé sur une revue de la littérature, portant notamment sur des données d'efficacité vaccinale et de tolérance disponible depuis 2015.

Une très bonne efficacité en vie réelle et des impacts positifs multiples

L'analyse exhaustive des données d'efficacité en vie réelle confirme la très bonne efficacité de ces 2 vaccins rapportée dans les essais cliniques randomisés, que ce soit dans la prévention des infections prises en charge en ambulatoire, mais surtout des formes graves d'infections à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou un passage aux urgences.

Une méta-analyse d'études observationnelles réalisées dans des pays à faible mortalité pour GEA, a permis d'estimer que l'efficacité vaccinale en vie réelle de ces 2 vaccins chez des enfants âgés de moins de 5 ans contre les GEA-RV, quel que soit le niveau de sévérité était similaire avec 86% (IC 95% : 82-89, 20 études) pour RotaTeq et 82% (IC 95% : 72-88, 13 études) pour Rotarix, avec cependant une forte hétérogénéité des résultats.

En termes d'impact, dans les pays ayant introduit la vaccination universelle au niveau national avec une bonne couverture vaccinale (supérieure à 80%), la réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV variait de 65 à 84% chez les enfants éligibles en période post-vaccination. L'introduction de cette vaccination impactait également les infections nosocomiales à rotavirus et, dans une moindre mesure, les GEA toutes causes confondues.

La protection indirecte conférée par la vaccination contre les infections à rotavirus dans les populations non vaccinées est un phénomène désormais bien caractérisé. Cet impact indirect a été mis en évidence non seulement chez les enfants non éligibles à la vaccination, mais également chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Les données récentes de la littérature confirment une bonne efficacité croisée de Rotarix et de RotaTeq contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour, qu'elles soient homotypiques avec G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], ou hétérotypiques

² Bosnie-Herzégovine, Chypre, Danemark, Hongrie, Islande, Liechtenstein, Malte, Monténégro et Suisse

³ Croatie, Espagne, Portugal et Roumanie

⁴ en raison « de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'invaginations intestinales aiguës (décès, résections) probablement liée à une prise en charge tardive et ne pouvant exclure que de telles situations se reproduisent ».

avec G9P[8] et G12P[8]. Selon les études, les vaccins considérés et les génotypes, l'efficacité en vie réelle contre les différentes souches génotypiques était estimée entre 88 et 90 % pour les souches homotypiques, avec une diminution observée d'environ 10% pour les souches partiellement ou totalement hétérotypiques.

De nouvelles données de sécurité et de tolérance rassurantes et une balance bénéfice/risque favorable

Depuis 2014, aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence que ce soit au niveau français, européen ou mondial. Les récentes données de la littérature rapportées dans ce rapport, ainsi que les avis du PRAC confirment une balance bénéfice/risque favorable. Le profil de sécurité des vaccins Rotarix et RotaTeq correspond à leurs RCP respectifs avec notamment un surrisque d'invagination intestinale aiguë (IIA), jusqu'à six cas additionnels d'IIA pour 100 000 enfants dans les sept jours suivant la vaccination, alors que l'incidence de base est estimée entre 25 à 101 pour 100 000 nourrissons.

Plusieurs modélisations quantitatives réalisées dans différents pays à hauts revenus ont montré des résultats très en faveur de la vaccination contre le rotavirus. Une modélisation adaptée au contexte français et prenant en compte la protection indirecte a permis de confirmer ce profil très favorable en France avec, dans le scénario de base et selon une hypothèse de couverture vaccinale de 90%, un ratio bénéfices/risques moyen estimé à 277 (IC 95% : 165 ; 462) pour les hospitalisations.

Une acceptabilité des professionnels de santé contrastée selon les spécialités

Les résultats d'une enquête réalisée en 2018 via le réseau InfoVac révèlent une acceptabilité des professionnels de santé marquée par une nette différence selon les spécialités : alors que les pédiatres sont très favorables à la levée de la suspension de la recommandation de vaccination contre les infections à rotavirus (77% pour les pédiatres interrogés), les médecins généralistes interrogés étaient plus réservés (33% des médecins généralistes participants favorables). Aucune étude n'a documenté l'acceptabilité de cette vaccination par les parents en France.

Une co-administration avec les vaccins infantiles de routine bien tolérée

Conformément à ce que prévoient les RCP quant à l'administration concomitante de Rotarix ou de RotaTeq avec les vaccins infantiles de routine inscrits au calendrier vaccinal, les données récentes de la littérature montrent l'absence d'interférence immunitaire (voies d'administration différentes) ainsi qu'une bonne tolérance en cas de co-administration des vaccins contre les rotavirus, avec notamment les vaccins pneumococciques récemment recommandés en France pour l'ensemble des nourrissons.

Une vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus qui peut être coût-efficace

Les évaluations économiques menées dans les pays à revenu élevé montrent que le programme de vaccination peut être coût-efficace voire très coût-efficace, que l'analyse soit menée du point de vue du système de santé ou du point de vue collectif.

La protection indirecte des enfants non vaccinés et l'impact sur les infections nosocomiales ne sont pas toujours pris en compte dans les évaluations économiques publiées, ce qui sous-estime l'impact potentiel des programmes de vaccination, et a contrario, les analyses médico-économiques ayant pris en compte l'impact des événements indésirables induits par la vaccination, tels que les invaginations intestinales, n'ont pas modifié les résultats favorables du rapport coût-efficacité.

Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

– Concernant les données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus (GEA-RV) en France

Les rotavirus sont des virus responsables de gastroentérites aiguës (GEA), qui atteignent en particulier les nourrissons et les jeunes enfants. Des expositions répétées aux rotavirus se produisent tout au long de la vie, mais après une infection ou une vaccination dans la petite enfance, la majorité des infections sont bénignes ou asymptomatiques.

La distribution saisonnière des épidémies de GEA-RV s'étale en France principalement entre décembre et avril avec de faibles variations selon les années.

Les estimations actualisées de SpF portant sur les données épidémiologiques entre 2014 et 2019, rapportent **un fardeau des GEA-RV chez les enfants de moins de 3 ans en France métropolitaine correspondant en moyenne par saison épidémique hivernale à plus de 57 000 consultations chez le médecin généraliste, environ 28 000 passages aux urgences et plus de 20 000 hospitalisations.**

Les nourrissons de 0 à 11 mois sont la tranche d'âge la plus représentée pour ce qui est des passages aux urgences (42% des passages) et des hospitalisations (45% des hospitalisations). À contrario, ce sont les enfants de 12 à 23 mois qui sont les plus nombreux pour les consultations chez le médecin généraliste (43% des consultations).

Une GEA-RV peut exceptionnellement conduire au décès en cas de retard de prise en charge principalement chez les nourrissons âgés de moins de 1 an. En appliquant une méthode de calcul moins précise que celle réalisée dans le rapport HCSP de 2013 (non prise en compte des décès Cépi-DC ni des décès extra-hospitaliers), le nombre estimé de décès attribuables à une GEA-RV serait de 16 décès pour les 5 saisons épidémiques, soit **3,2 décès par saison attribuable au rotavirus.**

Concernant les génotypes, une forte variabilité géographique et saisonnière est constatée en France. Le génotype G1, qui était largement prédominant depuis 2001, est en déclin depuis la saison 2015-2016. Le génotype G3 « equine-like » a émergé progressivement au cours des dernières saisons jusqu'à devenir prépondérant au cours de la saison 2019-20 avec une fréquence de 50,2%, mais a beaucoup moins circulé au cours de la dernière saison (2020-21)

avec seulement 14,3% des souches détectées. En outre, les génotypes G2, G3, G4 et G9 sont également classiquement retrouvés au cours des épidémies de GEA-RV, avec toutefois des variations cycliques selon les saisons.

– **Concernant la disponibilité en France de deux vaccins contre les infections à rotavirus (Rotarix et RotaTeq)**

Actuellement deux vaccins vivants à administrer par voie orale disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des GEA-RV en France.

Le vaccin Rotarix (Biologicals SA GSK) est un vaccin monovalent (G1P[8]) qui dispose d'une AMM depuis le 21 février 2006 et dont le schéma de vaccination nécessite l'administration de deux doses avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre les doses. La vaccination peut être initiée à partir de l'âge de 6 semaines et ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 semaines.

Le vaccin RotaTeq (Merck Sharp & Dohme) est un vaccin pentavalent (G1, G2, G3 et G4, et P1A[8]) qui dispose d'une AMM depuis le 26 juin 2006 et dont le schéma de vaccination nécessite l'administration de trois doses avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre chaque dose. La vaccination peut être initiée à partir de l'âge de 6 semaines et ne doit pas être poursuivie au-delà de 32 semaines.

– **Concernant les recommandations vaccinales à l'étranger**

Depuis 2013, **l'Organisation Mondiale pour la Santé recommande que les vaccins contre les rotavirus soient intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination.** En Europe, l'Académie européenne de Pédiatrie (EAP) et la Société européenne des maladies infectieuses pédiatriques (ESPID) préconisent une vaccination contre les infections à rotavirus à tous les enfants.

A ce jour, 127 pays dans le monde, dont 28 en Europe, recommandent la vaccination contre les infections à rotavirus de tous les nourrissons, avec pour certains plus de 10 ans de recul (Canada et Etats-Unis).

– **Concernant les nouvelles données de pharmacovigilance en France et à l'international, en particulier sur les risques d'invagination intestinale aiguë (IIA) et les vaccins Rotarix et RotaTeq**

Depuis 2014, **aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence que ce soit au niveau français, européen ou mondial.** Les récentes données de la littérature et les avis du PRAC confirment une balance bénéfice/risque favorable, avec un profil de sécurité des vaccins Rotarix et RotaTeq correspondant à leurs RCP respectifs, à savoir un surrisque d'IIA jusqu'à six cas additionnels d'IIA pour 100 000 enfants dans les sept jours suivant la vaccination alors que l'incidence basale est estimée entre 25 à 101 pour 100 000 nourrissons.

D'autre part, le recours à l'échographie permet un diagnostic précoce des IIA, ainsi qu'une intervention rapide.

– Concernant les nouvelles données disponibles sur l'efficacité et l'impact des vaccins Rotarix et RotaTeq

La méta-analyse de la Cochrane de 2021 a fait le point sur les résultats d'essais cliniques conduits pour évaluer l'efficacité de la vaccination dans la prévention des GEA liées ou non au rotavirus. Chez les enfants suivis jusqu'à 2 ans dans les pays à faible mortalité, l'efficacité dans la prévention des cas de GEA-RV sévères était de 90% (RR=0,10 avec IC 95% : 0,07-0,14 ; N=18 145 sujets) pour Rotarix et de 96% (RR=0,04 avec IC 95% : 0,01-0,11 ; N=5 442 sujets) pour RotaTeq (niveau de preuve 1). Pour la prévention des GEA toutes causes confondues, l'efficacité de Rotarix était de 51% à 2 ans de suivi (RR=0,49, avec IC 95% : 0,40-0,60 ; N= 6 269 sujets).

Les estimations d'efficacité en vie réelle disponibles dans la littérature analysée confirment les résultats d'efficacité provenant d'essais cliniques randomisés. **Rotarix et RotaTeq s'avèrent très efficaces dans la prévention des GEA-RV prises en charge en consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus.** Les deux vaccins conservent également en vie réelle la bonne efficacité vaccinale contre les GEA toutes causes observée dans les essais. Ils ont par ailleurs démontré une meilleure efficacité contre les formes graves d'infections à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou un passage aux urgences que contre celles traitées en ville. Rotarix et RotaTeq ont présenté une efficacité en vie réelle similaire.

En termes d'impact, dans les pays ayant introduit la vaccination universelle au niveau national avec une bonne couverture vaccinale (supérieure à 80%), la réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV variait de 65 à 84% chez les enfants éligibles en période post-vaccination.

Les résultats stratifiés par groupes d'âge ont permis de démontrer que l'efficacité de la vaccination ne décroît pas au moins durant la 2ème année de vie. Des analyses stratifiées en fonction du statut socio-économique, suggéreraient que l'impact de la vaccination serait plus important chez les plus défavorisés.

Les données observationnelles récentes confirment en vie réelle une **bonne efficacité croisée de Rotarix et RotaTeq contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour**, estimée entre 88 et 90 % pour les souches homotypiques (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]) (niveau de preuve 1), avec une diminution observée d'environ 10% pour les souches partiellement ou totalement hétérotypiques (G9P[8] et G12P[8]) selon les études ou les vaccins considérés (niveau de preuve 2).

Les vaccins contre les rotavirus confèrent également une **protection indirecte dans les populations non vaccinées**, notamment chez les enfants non éligibles à la vaccination et chez les adultes âgés de 65 ans et plus (niveau de preuve 2). Cette efficacité indirecte, difficilement quantifiable, varie selon la couverture vaccinale, les saisons et les groupes d'âge considérés.

En outre, conformément à ce que prévoient les RCP quant à l'administration concomitante de Rotarix ou de RotaTeq avec les vaccins infantiles de routine inscrits au calendrier vaccinal (y compris le vaccin Meningocoque B), les données récentes de la littérature montrent l'absence d'interférence immunitaire (voies d'administration différentes) ainsi qu'une **bonne tolérance en cas de co-administration** des vaccins contre les rotavirus.

– **Concernant les données issues de la littérature relatives aux modélisations quantitatives de l'impact attendu sur les hospitalisations**

Plusieurs modélisations quantitatives réalisées dans différents pays à hauts revenus ont montré des résultats très en faveur de la vaccination contre le rotavirus. Une modélisation adaptée au contexte français et prenant en compte la protection indirecte a permis de confirmer ce profil très favorable en France avec, dans le scénario de base et selon une hypothèse de couverture vaccinale de 90%, un ratio bénéfices/risques moyen estimé à 277 (avec IC 95% : 165-462) pour les hospitalisations et à 371 (avec IC 95% : 123-1 697) pour les décès.

– **Concernant les nouvelles données disponibles concernant l'acceptabilité des professionnels de santé vis-à-vis de la vaccination contre les rotavirus**

Les résultats d'une enquête réalisée en 2018 révèlent une **acceptabilité des professionnels de santé** marquée par **une nette différence selon les spécialités** : alors que les pédiatres sont très favorables à la levée de la suspension de la recommandation de vaccination contre les infections à rotavirus (77% pour les pédiatres interrogés), les médecins généralistes interrogés étaient plus réservés (33% des médecins généralistes participants favorables). Aucune étude n'a documenté l'acceptabilité de cette vaccination par les parents en France.

– **Concernant les évaluations économiques pertinentes pour la situation française concernant la vaccination des nourrissons contre les rotavirus**

Les évaluations économiques menées dans les pays à revenu élevé montrent que **le programme de vaccination peut être coût-efficace voire très coût-efficace**, que l'analyse soit menée du point de vue du système de santé ou du point de vue collectif.

La protection indirecte des enfants non vaccinés et l'impact sur les infections nosocomiales ne sont pas toujours pris en compte dans les évaluations économiques publiées, ce qui sous-estime l'impact potentiel des programmes de vaccination. A contrario, les analyses médico-économiques ayant pris en compte l'impact des événements indésirables induits par la vaccination, tels que les invaginations intestinales, n'ont pas modifié les résultats favorables du rapport coût-efficacité.

– **Concernant la position des parties prenantes auditionnés par la Commission technique des vaccinations**

Avec les données dont il disposait au moment de l'audition, le Collège de médecine générale (CMG) estime que le bénéfice risque individuel n'est pas en faveur de la vaccination, mais qu'il peut y avoir un bénéfice collectif compte tenu des difficultés de l'hôpital. Certaines populations de nourrissons dans des milieux de grande précarité pourraient peut-être bénéficier de cette vaccination de même que des nourrissons susceptibles de voyager dans des zones de forte endémicité avec peu de possibilités d'accès aux solutés de réhydratation.

Pour le Conseil national des professionnels en pédiatrie (CNPP), la motivation d'une recommandation en faveur de cette vaccination n'est pas de prévenir les décès mais les formes graves et hospitalisations, qui sont notamment observées, comme pour de nombreuses maladies infectieuses dans les milieux défavorisés. Le CNPP craint une résurgence des cas de

GEA-RV suite à la « dette immunitaire » créée par l'application des mesures sanitaires renforcées durant la crise sanitaire liée à la Covid-19 ayant provoqué une diminution de la circulation de différents virus. Le CNPP souligne que le recours à l'échographie permet un diagnostic précoce des IIA, bien connu des radiologues eux-mêmes, ainsi qu'une intervention rapide. Le CNPP insiste sur le fait qu'aucun pays n'ayant mis en œuvre cette vaccination ne l'a arrêtée. Selon le CNPP, d'un point de vue opérationnel pour éviter la prise en charge tardive des cas d'IIA, il faut centrer les efforts sur les professionnels de santé et non sur les parents. Les symptômes d'IIA sont suffisamment bruyants et intenses pour justifier d'une consultation, plaçant les professionnels de santé et en particulier les urgentistes en première ligne. Ces derniers doivent donc être suffisamment informés du risque au décours de la première dose. Pour le CNP, comme il s'agit d'un vaccin oral, la place de la vaccination dans le calendrier actuel ne pose aucune difficulté à l'introduire à 2, 3 et 4 mois de vie.

En l'absence de données complémentaires rassurantes depuis 2016, l'Union des familles laïques (UFAL) maintiendrait une recommandation de prudence vis-à-vis de cette vaccination. L'UFAL ne voit pas de place pour cette vaccination dans le calendrier vaccinal actuellement déjà très chargé.

Au terme de son évaluation, la HAS recommande la vaccination contre les rotavirus de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, selon un schéma vaccinal à deux doses (à 2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent (Rotarix) et à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent (RotaTeq). Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d'assurer la complétude du schéma vaccinal avant l'âge limite (6 mois pour Rotarix et 8 mois pour RotaTeq).

La HAS recommande que l'information sur le risque d'IIA soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants à vacciner. Cette information doit préciser que l'IIA est un phénomène d'occlusion intestinale qui peut se produire spontanément, en dehors de toute vaccination contre les rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ces vaccins. Cette information doit faire expressément mention **des signes cliniques évocateurs d'IIA chez le nourrisson** (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements, pâleur, hypotonie, présence de sang dans les selles) et doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour un diagnostic précoce (recours à l'échographie) et une prise en charge médicale urgente (réduction de l'invagination par simple lavement), la gravité étant souvent le fait d'une prise en charge tardive.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (prescripteur, fournisseur et administrateur). Les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) doivent être sensibilisés à la survenue de ces symptômes dans cette tranche d'âge, tout particulièrement **dans les sept jours après la première dose.**

Le suivi renforcé de pharmacovigilance, relatif à la notification des IIA doit être poursuivi.

A ce stade, la HAS estime qu'il est prématuré d'envisager de rendre obligatoire cette vaccination. La HAS insiste sur le fait que dans le but d'obtenir rapidement des taux de couverture vaccinale significatifs, **des actions spécifiques devraient être conduites auprès des médecins généralistes** qui semblent actuellement réticents à cette vaccination. La HAS réévaluera la pertinence d'une obligation vaccinale au regard des premières données de couvertures vaccinales.

Ces vaccins, administrés par voie orale, peuvent être coadministrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Il est recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin.

Il est rappelé que leur administration doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements, ou ayant une maladie fébrile sévère aiguë (en veillant à ne pas dépasser l'âge limite).

D'autre part, la HAS recommande la poursuite de la surveillance des souches, qui serait cruciale pour documenter une éventuelle évolution de la prévalence des souches associées suite à l'introduction de la vaccination contre les infections à rotavirus.

Des travaux spécifiques sont à prévoir afin de discuter de la pertinence d'un schéma incomplet.

Il est rappelé que ces vaccins vivants doivent être administrés avec précautions (mesures d'hygiène après chaque change) chez les enfants en contact étroit avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

La HAS rappelle que Rotarix et RotaTeq ne protègent pas contre les GEA dues à d'autres causes que le rotavirus. La prévention des GEA toutes causes repose sur **le maintien des mesures d'hygiène** (lavage des mains, nettoyage des surfaces), **l'allaitement maternel** et leur prise en charge, sur **l'administration de solutés de réhydratation orale** qui permet de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

1. Introduction

Les rotavirus sont des virus responsables de gastroentérites aiguës (GEA), qui atteignent en particulier les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans. Bien qu'il y ait une grande diversité génétique parmi les rotavirus pathogènes, plus de 90% des infections humaines sont dues aux rotavirus du groupe A et appartenant à quelques sérotypes et génotypes différents. Très contagieux, les rotavirus se transmettent principalement par contact direct ou indirect avec des selles de personnes, enfants ou adultes, porteuses du virus. La transmission d'une personne à une autre est le plus souvent manuportée. La gastroentérite à rotavirus est plus fréquente en hiver dans les pays tempérés comme la France, où elle apparaît chaque année sous forme d'épidémie.

L'infection peut être asymptomatique, mais elle se manifeste le plus souvent par une diarrhée, des vomissements et de la fièvre. Dans la plupart des cas, la maladie est bénigne et la guérison survient spontanément en quatre à sept jours. Dans certains cas, en particulier chez le nourrisson, la diarrhée et les vomissements peuvent entraîner une déshydratation aiguë dangereuse, qui peut nécessiter une hospitalisation. Les décès dus à la gastro-entérite à rotavirus sont exceptionnels en France.

Le nourrisson est susceptible de faire plusieurs infections successives à rotavirus, l'immunité protectrice post infection s'installant de façon progressive. Ainsi la première infection est généralement la plus sévère et les réinfections ultérieures plus bénignes.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, le traitement repose avant tout sur l'administration de solutés de réhydratation orale et ne nécessite généralement pas de prise de médicaments. Administrés rapidement pour traiter la déshydratation induite par la fièvre, la diarrhée et les vomissements, ces solutés préviennent en partie les formes sévères de gastroentérite.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles en vie réelle, relatives à la vaccination des nourrissons pour la prévention des gastro-entérites aiguës dues à une infection à rotavirus (GEA-RV), la HAS s'est autosaisie afin d'évaluer la pertinence de lever la suspension de la recommandation de vaccination des nourrissons de moins de 6 mois pour la prévention des GEA-RV émise par le HCSP en avril 2015.

Parallèlement, dans un courrier daté du 20 octobre 2021, le Conseil National Professionnel en Pédiatrie, considérant les difficultés importantes accumulées dans les services et urgences de pédiatrie suite à la pandémie de Covid-19 d'une part, et un certain degré de « dette immunitaire » créé par la réduction de circulation des virus (et bactéries) impliquées dans les infections hivernales d'autre part, a souligné la nécessité de la prévention des infections à rotavirus par la vaccination.

Dans ce contexte, la HAS a souhaité réévaluer la stratégie de vaccination contre les GEA-RV à la lumière des nouvelles données disponibles.

Ce travail vise à réévaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal d'une vaccination contre les infections à rotavirus chez les nourrissons, et de définir, le cas échéant, la place des vaccins Rotarix et RotaTeq.

2. Contexte

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- Un état des lieux des recommandations nationales, européennes et internationales ;
- Des données épidémiologiques et généotypiques françaises sur les infections à rotavirus transmises par le Centre National de Référence des virus des gastro-entérites ;
- Des données épidémiologiques françaises sur le fardeau des gastroentérites à rotavirus transmises par Santé publique France ;
- Une présentation générale des vaccins contre les rotavirus disponibles en France élaborée à partir des résumés des caractéristiques des produits ;
- Des données de couverture vaccinale en France transmises par Santé publique France.

2.1. Recommandations à l'internationale et en France

2.1.1. Recommandations internationales

Au niveau mondial, l'**Organisation mondiale de la Santé (OMS)** recommande depuis 2013 que les vaccins contre les infections à rotavirus soient intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination et considérés comme prioritaires, en particulier dans les pays ayant des taux de mortalité par gastroentérite à rotavirus élevés, comme en Asie du Sud et du Sud-Est, ainsi qu'en Afrique subsaharienne⁵. En Europe, l'**Académie européenne de Pédiatrie (EAP)** et la **Société européenne des maladies infectieuses pédiatriques (ESPID)** préconisent une vaccination contre les infections à rotavirus de tous les enfants dans tous les pays européens (1).

A ce jour, selon l'OMS⁶, 127 pays dans le monde ont introduit la vaccination contre les infections à rotavirus dans leur programme de vaccination, notamment l'Australie, le Brésil, l'Israël, le Japon (vaccination obligatoire), le Mexique et la Nouvelle-Zélande, avec pour certains plus de 10 ans de recul, comme le Canada et les Etats-Unis.

En Europe, à ce jour, les autorités sanitaires de 28 pays ont introduit les vaccins contre les infections à rotavirus dans leur programme de vaccination (cf. Tableau 1).

Certains pays recommandent l'utilisation d'un seul des deux vaccins, Rotarix (Luxembourg, Norvège, Royaume-Uni) ou RotaTeq (Estonie, Finlande), alors que d'autres proposent indifféremment l'utilisation des deux vaccins (Belgique, Allemagne, Grèce, Italie, Lettonie) (2). Seule la Lettonie indiquait la vaccination contre les rotavirus obligatoire pour tous les nourrissons (hors contre-indications). Une prise en charge à 100 % a été mise en place dans la majorité des pays ayant répondu positivement à l'introduction de cette vaccination dans les programmes de vaccination pédiatrique de routine. Toutefois, certains pays recommandent la

⁵ INTRODUCTION DES VACCINS ANTIROTAVIRUS - Informations à l'intention des décideurs, des administrateurs de programmes et des agents de santé. OMS, 2013

⁶ https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/rotavirus.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL= consulté le 05/03/2022

vaccination généralisée en ne la finançant que partiellement (Grèce, Belgique, Slovaquie) voire sans la prendre en charge (République Tchèque). De même, dans les pays ne s'étant pas positionnés en faveur d'une vaccination en routine, les familles souhaitant faire vacciner leurs nourrissons peuvent la réaliser à titre individuel mais à leurs frais, sous réserve que l'AMM existe et que les vaccins y soient disponibles.

Les pays ayant introduit la vaccination contre les infections à rotavirus dans leurs programmes nationaux mettent principalement en avant la **balance bénéfique/risque favorable** de ces vaccins, qui permet de **réduire le fardeau des GEA-RV de manière sûre et efficace**.

La principale raison évoquée par les pays n'ayant pas inclus le vaccin contre les rotavirus dans leur programme pédiatrique national de routine (Suisse, Danemark) était un **rapport coût/efficacité estimé souvent défavorable face à une faible sévérité de la maladie**. Parmi les autres raisons mentionnées figuraient le risque d'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin, l'acceptabilité modérée de la part des parents et les préoccupations relatives à la sécurité, notamment pour le risque d'invagination intestinale aiguë.

Parmi les pays ayant recommandé la vaccination contre les infections à rotavirus, quatre la limitent à certains groupes considérés comme à risque de forme sévère (Croatie, Portugal, Roumanie et Espagne), principalement aux nouveau-nés prématurés, de faible poids à la naissance et à ceux atteints de maladies graves car ils présentent un risque accru d'hospitalisation prolongée et répétée, avec un potentiel de transmission nosocomiale et de maladie grave à rotavirus.

Il convient cependant de souligner que les recommandations de l'EAP et de l'ESPID vont à l'encontre d'une vaccination ciblée de certains groupes à risque pour les pays à hauts revenus (1). En effet, l'identification d'un nourrisson à un tel groupe peut être longue ou défailante, alors que la vaccination contre le rotavirus doit s'effectuer idéalement entre la sixième et la huitième semaine de vie. De plus, en limitant la vaccination à certains groupes, les stratégies de cocooning ayant démontré leur intérêt grâce à la vaccination de l'entourage des plus à risque ne peuvent donc pas se mettre en place.

Tableau 1. Etat des lieux des recommandations en matière de vaccination contre les infections à rotavirus au niveau des pays européens, d'après l'ECDPC, 2017 (2-4)

Pays	Vaccination contre les infections à rotavirus – Population cible	Année de mise en application	Couverture vaccinale
Albanie	Tous les nourrissons	NI	98%
Allemagne	Tous les nourrissons	2013	80%
Andorre	Tous les nourrissons	NI	NI
Autriche	Tous les nourrissons	2007	77%
Belgique	Tous les nourrissons	2006	84%
Bosnie-Herzégovine	Non recommandée	NA	NI
Bulgarie	Tous les nourrissons	2017	45%
Croatie	Nourrissons à risques uniquement	2011	NI
Chypre	Non recommandée	NA	NI
Danemark	Non recommandée	NA	NI

Espagne	Nourrissons à risques uniquement	2006	10-70%
Estonie	Tous les nourrissons	2014	NI
Finlande	Tous les nourrissons	2009	93%
France	Non recommandée	NA	NI
Grèce	Tous les nourrissons	2012	20%
Hongrie	Non recommandée	NA	NI
Islande	Non recommandée	NA	NI
Irlande	Tous les nourrissons	2016	89%
Italie	Tous les nourrissons	2017	70%
Lettonie	Obligatoire pour tous les nourrissons	2015	86%
Liechtenstein	Non recommandée	NA	NI
Lituanie	Tous les nourrissons	2018	48%
Luxembourg	Tous les nourrissons	2006	89%
Malte	Non recommandée	NA	NI
Moldavie	Tous les nourrissons	NI	62%
Monténégro	Non recommandée	NA	NI
Macédoine du Nord	Tous les nourrissons	NI	NI
Norvège	Tous les nourrissons	2014	95%
Pays-Bas	Tous les nourrissons	2021	NI
Pologne	Tous les nourrissons	2021	NI
Portugal	Nourrissons à risques uniquement	2020	NI
République Tchèque	Tous les nourrissons	NI	NI
Roumanie	Nourrissons à risques uniquement	NI	NI
Royaume-Uni	Tous les nourrissons	2013	NI
Slovaquie	Tous les nourrissons	NI	NI
Slovénie	Tous les nourrissons	NI	27%
Suède	Tous les nourrissons	2014	83%
Suisse	Non recommandée	NA	NI

NA : non applicable ; NI : non identifié

2.1.2. Historique des recommandations vaccinales françaises et avis de la HAS

La vaccination contre les rotavirus avait fait l'objet d'un premier avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) en 2006 (5) préconisant alors, au regard données disponibles

concernant notamment de l'épidémiologie et la prise en charge des diarrhées de l'enfant en France :

- de différer la recommandation de la vaccination contre l'infection à rotavirus pour les nourrissons de moins de 6 mois au profit de la mise en oeuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës ;
- de réévaluer son avis après 2 ans, délai nécessaire à l'évaluation des actions mises en oeuvre, à l'obtention de données sur les effets indésirables éventuels d'une vaccination de masse, et à la surveillance de l'épidémiologie des souches circulantes de rotavirus et de leur évolution annuelle.

Lors de leur réévaluation en 2010, ces recommandations ont été reconduites par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (6),

compte-tenu :

- d'une part, de l'absence d'impact significatif attendu sur la mortalité liée aux diarrhées du nourrisson, du fait de la létalité très faible des infections à rotavirus en France ;
- d'autre part, de la mise en évidence dans les deux vaccins disponibles sur le marché de la présence de matériel génétique de circovirus porcins ;
- ainsi que de l'existence d'un signal en faveur d'une augmentation faible du risque d'invaginations intestinales aiguës (IIA)⁷ dans les sept jours suivant l'administration de la première dose du vaccin monovalent et, pour le vaccin pentavalent, l'impossibilité actuelle d'éliminer un tel risque.

et malgré :

- l'incidence élevée des infections à rotavirus chez les nourrissons et les jeunes enfants et leurs conséquences sur le système de soins, surtout lors de la période hivernale ;
- l'observation dans les pays développés, après mise en place d'une vaccination de masse contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois, d'une réduction importante des hospitalisations secondaires aux infections à rotavirus et des infections nosocomiales liées à ce virus.

En 2013, de nouvelles données d'épidémiologie et de tolérance ont conduit le HCSP à s'autosaisir de la question de la vaccination universelle des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus (9). Suite à cette autosaisine et compte tenu principalement du poids des GEA à rotavirus en France, de l'évaluation désormais plus précise du sur-risque d'IIA post-vaccination et de

⁷ L'IIA est la situation dans laquelle une partie d'un segment de l'intestin pénètre dans le segment situé en aval. C'est une urgence médicale voire chirurgicale chez le jeune enfant, car en l'absence de réparation, elle peut entraîner outre l'occlusion intestinale, de graves complications. L'IIA la plus fréquente résulte de l'invagination de l'iléon dans le caecum, à la jonction iléocaecale.

Sur le plan clinique, elle se caractérise par des douleurs abdominales intenses, aiguës et intermittentes, des vomissements et des rectorragies. Elle survient plus souvent chez l'enfant de sexe masculin. Le traitement consiste en une réduction par insufflement d'air ou bariem. Une réduction manuelle chirurgicale est parfois nécessaire. Les complications majeures, souvent liées à une prise en charge tardive, sont la nécrose intestinale, la perforation, la péritonite et/ou un choc septique, justifiant d'une résection chirurgicale. La mortalité dans les pays développés est exceptionnelle (2).

La pathogénie des IIA n'est pas connue, même si un lien a pu être évoqué entre malformation digestive (polypes) ou une infection virale (adénovirus). Une gastroentérite aiguë a pu être retrouvée dans les 30 jours précédant une hospitalisation pour IIA de manière significative (OR =11,55, IC95% : 3,2 -41,23, p >0,001), (7). Le lien avec une éventuelle infection à rotavirus n'a pas été formellement identifié, (2) mais semble possible et suggéré par certains (8).

l'absence de conséquence en santé humaine de la présence de fragments de circovirus porcins dans le vaccin, le HCSP a recommandé la vaccination contre les gastroentérites à 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 HCSP considérait que « *le respect de ce calendrier vaccinal [était] essentiel afin d'assurer l'achèvement précoce de la série vaccinale.* » De plus, selon le HCSP, « *ces vaccins administrés par voie orale [pouvaient] être co-administrés avec les vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.* Cependant, le HCSP considérait que *cette stratégie ne devait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables.* Le HCSP recommandait également « *la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës et de la surveillance active des souches virales circulantes [...] et recommandait que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés.* »

En juillet 2014, ces vaccins ont fait l'objet d'avis d'efficience rendu par la Commission d'évaluation économique et de santé publique de la HAS, qui considérait que « *le niveau de prix du vaccin, qui [serait] fixé à l'issue de la négociation entre l'industriel et le CEPS, [devait] permettre une réduction des dépenses que la collectivité consacre globalement à la prévention et à la prise en charge des gastro-entérites à rotavirus en France. L'intérêt de la vaccination par rapport à d'autres stratégies de prévention telles que le renforcement des pratiques d'hygiène et de réhydratation par les professionnels et les parents, qui présentent en outre l'avantage d'agir sur l'ensemble des cas de gastro-entérites aiguës, devrait être évalué dans une perspective de politique publique.* »

En avril 2015, la notification (10) d'effets indésirables graves après la vaccination de nourrissons contre les infections à rotavirus, avait conduit le HCSP (11) à suspendre la recommandation généralisée de cette vaccination des nourrissons, en raison « *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* ». Les données nationales de pharmacovigilance disponibles alors entre les dates d'obtention des AMM (mai 2006 pour Rotarix et janvier 2007 pour RotaTeq) et octobre 2014 pour les vaccins Rotarix et RotaTeq, décrivaient 47 cas d'IIA parmi les EI graves post vaccinaux survenus dans les 30 jours post vaccination. Ces cas d'IIA étaient survenus dans un délai de 7 jours après vaccination pour 27 d'entre eux, et 33 étaient survenus après la 1^{ère} injection. L'évolution était défavorable pour deux nourrissons⁸ (décès rapportés en novembre 2012 pour l'un et en août 2014 pour l'autre). **La gravité de ces deux cas**

⁸ Premier cas : nourrisson de 16 semaines sans pathologie néonatale avec bonne prise pondérale. Vacciné par Rotarix (1^{ère} dose), Infanrix hexa® et Prevenar 13® le même jour avec examen clinique normal. A J2 asthénie et fièvre ; à J7 toujours asthénique, survenue de selles sanglantes ; à J8 vomissements ; J9 de nouveau selles sanglantes puis vomissements bilieux puis refus du biberon en fin de journée. Couchée sur le dos retrouvée pale en arrêt cardio-respiratoire. Echec des manœuvres de réanimation. Autopsie : décès suite à une IIA iléo-caeco-colique compliquée de déshydratation sévère et choc hémodynamique ; position du mésentère caractéristique d'un mésentère commun; invagination sur une longueur de 30 cm ; portion invaginée avec nécrose complète de sa paroi (NB : après avis d'un chirurgien viscéral pédiatrique le mésentère commun n'est pas un facteur de risque connu d'IIA).

Deuxième cas : nourrisson de 7 mois a priori sans pathologie néonatale. Vacciné par RotaTeq (3^{ème} dose). Dans les suites de cette 3^{ème} dose, il est hospitalisé pour une IIA diagnostiquée tardivement compliquée d'un décès (confirmée par autopsie) qui surviendra 36h après les premiers signes, soit 10 jours après la vaccination. A noter que le demi-frère sera également opéré à 3 mois d'une IIA survenue environ 3 semaines après la 1^{ère} dose de RotaTeq.

était en grande partie liée à une prise en charge tardive. Au total, le taux de notification des EI graves survenus en France pouvait 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 alors dans la littérature pour chacun des deux vaccins concernés (soit 3,45 à 6,0/100 000 vaccinés). Le HSCP avait par ailleurs précisé qu'aucune donnée nationale ou internationale ne permettait d'identifier des facteurs de risques environnementaux susceptibles de définir une population de nourrissons pour lesquels la balance bénéfique/risque pouvait être plus favorable.

En avril et juin 2015, la Commission de Transparence de la HAS jugeait respectivement pour RotaTeq et Rotarix leur « *service médical rendu [...] insuffisant dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus, pour une prise en charge par la solidarité nationale* » considérant notamment les éléments suivants :

- « *L'efficacité de ces vaccins [était] importante mais les données actualisées de tolérance [confirmaient] l'augmentation du risque d'IIA, estimée à environ 6 cas supplémentaires pour 100 000 vaccinés.* »
- « *Au regard du risque d'IIA⁹ et de l'épidémiologie des GEA-RV en France, il n'[était] pas attendu d'impact de la vaccination anti-rotavirus sur la santé publique.* »

Focus sur l'incidence des invaginations intestinales aiguës spontanées

L'incidence annuelle des IIA est globalement évaluée dans la littérature sur les codages des admissions en hospitalisation, sous estimant possiblement le nombre de cas qui restent extra hospitaliers soit parce qu'ils se sont résolus spontanément, soit par défaut d'accès aux soins. L'incidence la plus élevée est observée avant l'âge de 1 an, estimée dans l'étude française observationnelle prospective EPISTUDY (12) à 29,8 cas pour 100 000 naissances. La survenue d'une IIA est exceptionnelle avant l'âge de 3 mois. Il existe de grandes disparités d'incidence selon les pays et même selon les régions dans un pays donné. La mortalité, étudiée dans la méta-analyse de Clark *et al.* ayant inclus 128 études concernant 227 pays, publiées entre janvier 2002 et janvier 2018 pour évaluer le taux d'incidence des hospitalisations pour IIA, la distribution de l'âge de survenue des IIA et le taux de mortalité chez l'enfant avant l'âge de 5 ans, avant l'introduction des vaccins contre les rotavirus (13) souligne les différences de pronostic selon les pays, avec une mortalité plus élevée en Afrique. En effet, le meilleur facteur prédictif de mortalité dans cette méta-analyse était que le pays appartienne ou non à l'Afrique (1 décès pour 10 hospitalisations en Afrique versus moins de 1 décès pour 100 à 2000 hospitalisations dans le reste du monde), témoignant probablement d'un retard d'accès aux soins et de conditions du système de soins inadaptés.

⁹ Pour rappel, la survenue d'une IIA chez l'enfant de moins de 1 an après vaccination contre le rotavirus, est un événement rare (cf. RCP(s) : < 1/10 000, jusqu'à six cas additionnels d'invagination intestinale pour 100 000 enfants dans les sept jours suivant la vaccination pour une incidence basale de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons), et que les essais cliniques contrôlés des vaccins Rotarix et RotaTeq, réalisés en vue de l'obtention de l'AMM, n'avaient pas mis en évidence de surrisque de IIA.

2.1.3. Conclusion sur les recommandations internationales et françaises

Conclusion sur les recommandations internationales et françaises

Selon l'OMS, 127 pays dans le monde ont suivi les recommandations énoncées par les agences de santé publique et sociétés savantes référentes, et ont introduit la vaccination universelle des nourrissons contre les infections à rotavirus dans leur programme de vaccination. En Europe, les autorités sanitaires de 28 pays ont introduit les vaccins contre les infections à rotavirus dans leur programme de vaccination, à ce jour seuls 9 pays ne l'ont pas recommandée (Bosnie-Herzégovine, Chypre, Danemark, Hongrie, Islande, Liechtenstein, Malte, Monténégro, Suisse) et 4 autres (Croatie, Espagne, Portugal, Roumanie) ont ciblé uniquement les nourrissons à risque.

En France, le HCSP avait recommandé cette vaccination en 2013, puis l'avait suspendue en 2015 au regard des résultats d'un rapport de pharmacovigilance (CRPV de Tours) présentant de nombreuses interventions chirurgicales (14/45), l'évolution défavorable de deux cas rapportés d'IIA (décès) probablement liée à une prise en charge tardive, et d'un SMR jugé alors insuffisant par la Commission de Transparence.

2.2. Données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus

Les données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus ont été transmises par le Centre National de Référence des virus des gastro-entérites.

2.2.1. Diversité des rotavirus

Les rotavirus sont des *Reoviridae* dont le génome est constitué de 11 segments d'ARN double brin codant 6 protéines structurales (VP) et 6 protéines non structurales (NS). La protéine interne VP6 porte des déterminants antigéniques qui permettent de classer les rotavirus en 7 groupes (A à G).

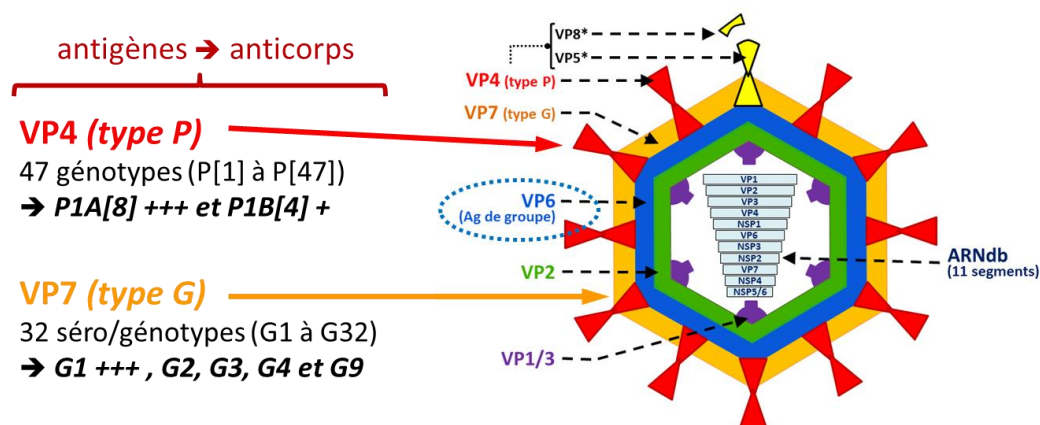


Figure 1. Structure des rotavirus

Les rotavirus des groupes A, B et C peuvent infecter l'homme mais la majorité des souches isolées appartiennent au groupe A. Les protéines externes VP4 et VP7 induisent la synthèse d'anticorps neutralisants chez l'hôte. La glycoprotéine VP7 porte l'antigène majeur de neutralisation et détermine le sérotype G (pour glycoprotéine). La protéine VP4, étroitement associée au pouvoir pathogène du virus, porte l'antigène de type P (pour *protease-sensitive*) et détermine le sérotype et le génotype P.

Les rotavirus possèdent une grande diversité et évolutivité génétique grâce à leur capacité de mutation et surtout de réassortiment par échange de segments génomiques entre souches, mais actuellement, en France (cf. infra) 94,7 % des infections à rotavirus sont causées par les souches de type G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] et G12P[8].

2.2.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections à rotavirus en France et en Europe

Les rotavirus ont une très grande diversité et ont montré une fluctuation géographique et temporelle imprévisible. La circulation de souches d'origine animale ou des combinaisons de génotypes inhabituels est faible en France et en Europe. Cependant, **le risque d'émergence de souches nouvelles est considéré comme possible** et celles-ci pourraient rendre moins efficace la vaccination. Le CNR des virus des gastro-entérites participe activement à un réseau national et européen pour une surveillance génétique et antigénique des rotavirus qui lui permet d'estimer l'importance de ces souches inhabituelles et d'anticiper leur émergence.

2.2.2.1. Réseau de partenaires et répartition géographique

Une surveillance moléculaire des souches de rotavirus en milieu pédiatrique avait été mise en place en prévision de la prochaine disponibilité de vaccins contre les rotavirus. Depuis 2004 et surtout l'hiver 2006 le réseau de surveillance épidémiologique et moléculaire des rotavirus comprend 11 CHU de province, 3 établissements de l'Assistance Publique de Paris (hôpitaux de Saint Vincent de Paul-Necker, Robert Debré et Trousseau) et 2 CHR (Charleville-Mézières et Orléans). Depuis 2017, le CHU de Toulouse et le CHR de Cahors l'ont rejoint. Ce réseau national est connecté à un plus large réseau européen, **le réseau EuroRotaNet**.

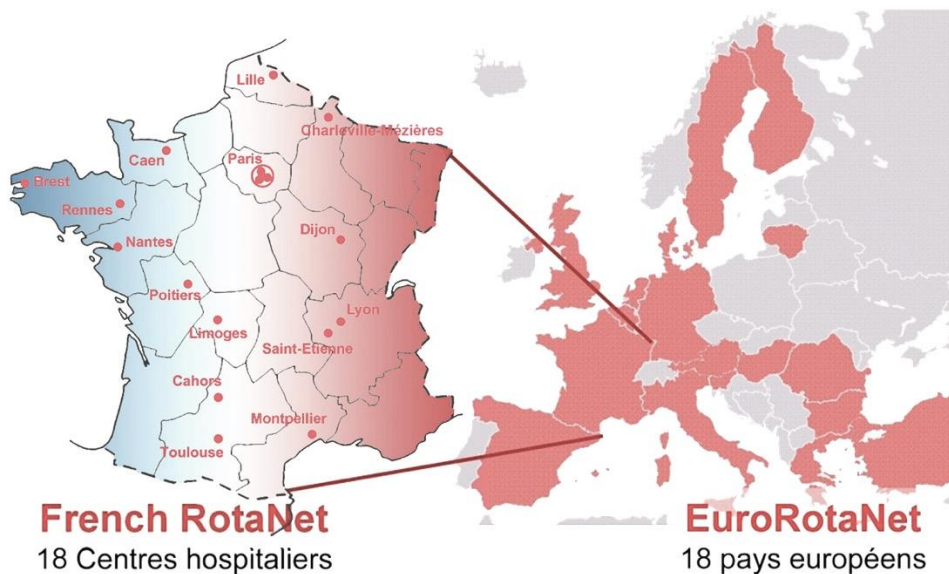


Figure 2. Répartition des centres français participant au réseau EuroRotaNet

Au total, 11 798 prélèvements de rotavirus ont été reçus et analysés entre 2006 et 2021 par le CNR. Pour la saison 2020-21, seuls 364 prélèvements ont été reçus, le contexte sanitaire ayant fortement bouleversé l'épidémiologie des infections à rotavirus tout comme le fonctionnement des laboratoires de virologie français, accaparés par le diagnostic SARS-CoV-2.

2.2.2.2. Distribution saisonnière des épidémies à rotavirus

Les infections à rotavirus sont saisonnières et surviennent durant les mois d'hiver. Au niveau européen, les études menées avec le réseau EuroRotaNet montrent un gradient Sud-Nord et Ouest-Est avec un pic d'infections plus précoce en Espagne (décembre à février) et plus tardif (avril-mai) dans les pays du Nord et de l'Est de l'Europe. **En France, le cycle hivernal d'infections débute habituellement en décembre pour atteindre un pic élevé en février-mars (cf. Figure 3). Au cours de la saison 2020-21 la vague épidémique a été très éteinte avec une faible circulation virale en début de saison jusqu'en janvier puis une augmentation progressive pour atteindre un maximum en avril.** La survenue de la pandémie de SARS-CoV-2 a été à l'origine de cette pause dans l'épidémie de rotavirus pendant l'année 2020, notamment en raison de l'utilisation de gestes barrières, de solutions hydroalcooliques et du confinement. L'assouplissement progressif des règles d'hygiène combiné à une probable diminution de l'immunité collective vis-à-vis de nombreux agents infectieux, dont les rotavirus, fait craindre un regain épidémique progressif voire un rebond épidémique les saisons suivantes.

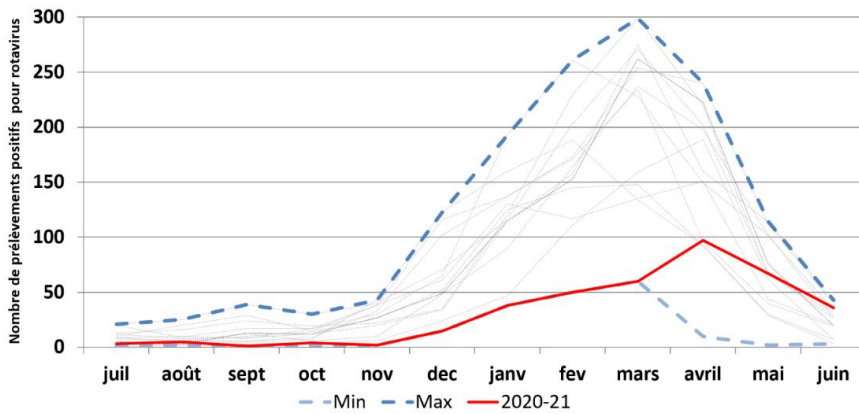


Figure 3. Distribution temporelle du nombre de prélèvements positifs pour rotavirus pour la saison 2020-21 comparée aux maximums et minimums des saisons de 2006 à 2021

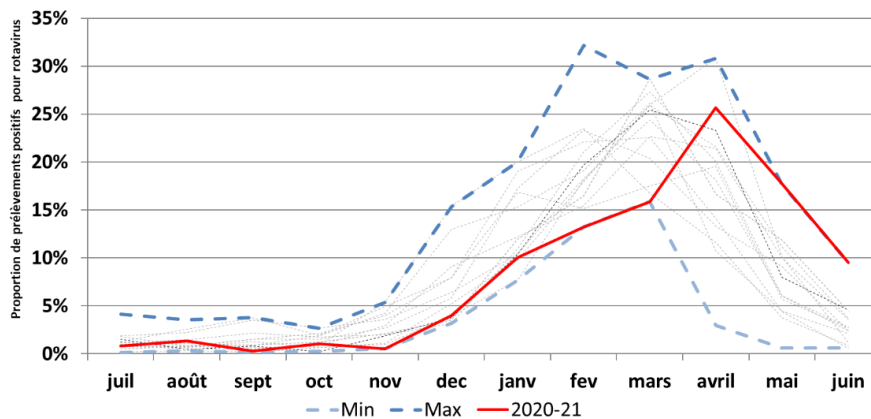


Figure 4. Distribution temporelle de la proportion de prélèvements positifs pour rotavirus comparée aux maximums et minimums des saisons de 2006 à 2021

Globalement, il n'y a pas de différence cinétique notable d'une année à l'autre puisque le pic des infections a lieu en mars pour 9 saisons sur 13 de 2006 à 2019, les autres ayant eu lieu en février pour les saisons 2007-08 et 2016-17, et en avril pour 2006-07, 2018-19 et 2020-21. Les mois les plus importants sont février-mars-avril pour 9 saisons (2006-07, 2009-10, de 2011 à 2016, 2017-18, 2020-21) et janvier à mars pour les 5 autres (2007-08, 2008-09, 2010-11, 2016-17 et 2018-19). La saison 2019-20 aurait pu s'inscrire dans ce schéma sans la pandémie de coronavirus car l'amorce du pic épidémique était similaire.

2.2.2.3. Analyse de la répartition des combinaisons génotypiques G/P

Saison 2020-2021

Au total, 364 prélèvements ont été caractérisés au cours de la saison 2020-21. En comparaison avec l'étude globale, les résultats importants de cette dernière saison sont les suivants :

- le génotype G9P[8] est en net regain avec une fréquence de 43,4% au cours de cette saison démontrant de nouveau qu'il s'agit d'un génotype majeur en France. Ce génotype représentait au cours de la précédente saison seulement 12,0% des souches circulantes de

rotavirus. Ces souches diffèrent peu des souches détectées continuellement depuis la saison 2004-2005 qui a vu ce génotype émerger en France.

- le génotype G2P[4] fait une nette percée au cours de cette saison avec 23,1% des souches circulant en France, son plus haut depuis 20 ans.
- le génotype G3P[8] est en nette régression après l'émergence d'une souche dite « equine-like » au cours de la saison 2017-18. Au cours de cette nouvelle saison, ce génotype ne représentait plus que 14,3% des souches génotypées contre près de la moitié lors de la saison précédente. Ces nouvelles souches recombinantes humain-équin allient un segment VP7 de type G3 d'origine équine à une constellation de gènes d'origine humaine dont un segment VP4 de type P[8] (soit un profil DS1-like : G3-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1).
- les autres génotypes importants sont :
 - G1P[8] (11,7%) reste de nouveau en retrait cette saison mais demeure néanmoins le premier génotype toutes saisons confondues.
 - G12P[8] (2,3%) marque un pas et retourne à son faible niveau de fréquence depuis son émergence au cours de la saison 2011-12.
- à noter l'absence à nouveau de la circulation du génotype G4P[8].

La persistance d'un faible nombre de souches non ou partiellement typables (0,6%) est liée à la très bonne sensibilité des méthodes de détection et ne reflète pas l'émergence de souches atypiques. La détection par PCR en temps réel, plus sensible, entraîne en effet une augmentation des prélèvements diagnostiqués positifs mais dont les charges virales sont généralement très faibles et donc non typables.

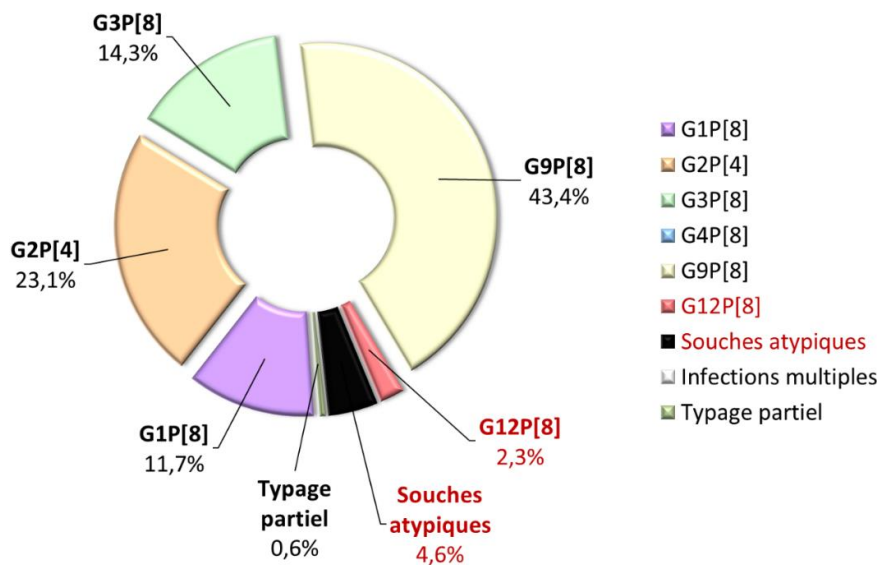


Figure 5. Distribution des combinaisons de génotypes G et P des rotavirus détectés en France durant la saison 2020-21 (364 prélèvements)

Bilan de 2006 à 2021

Au total, sur l'ensemble des prélèvements reçus sur les saisons 2006-07 à 2020-21, 11 688 souches de rotavirus ont été totalement ou partiellement caractérisées (cf. Tableau / Figure en annexe 1). Les quatre principales combinaisons de génotypes G/P (>1%) ont été durant

ces quinze années : G1P[8] (44,8%) suivie de G9P[8] (29,3%), cumulant à elles seules 74,1% des souches détectées, puis G3P[8] (10,4%) et G2P[4] (6,1%). Les autres combinaisons d'importance significative étaient G4P[8] (2,2%) et G12P[8] (1,9%).

Ainsi, les six combinaisons génotypiques désormais classiques (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] et G12P[8]) représentaient 94,7% des souches caractérisées. Les génotypes ou combinaisons atypiques (incluant notamment quelques associations de génotypes G et P classiques) représentent 1,8 % et les infections mixtes 1,7%.

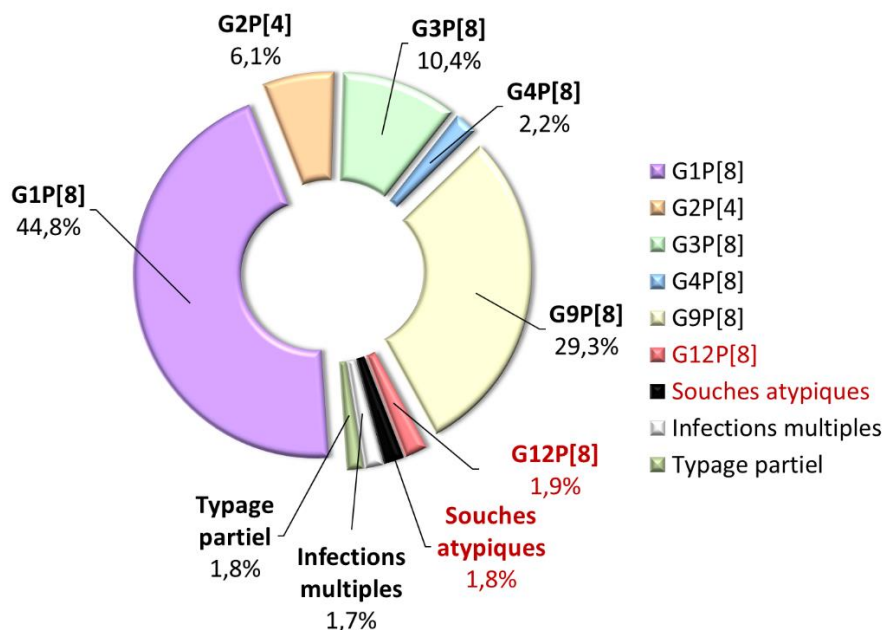


Figure 6. Distribution des combinaisons de génotypes G et P des rotavirus détectés en France durant l'ensemble de la surveillance 2006-21 (11 688 prélèvements)

2.2.2.4. Analyse de la répartition des génotypes G ou P

Le tableau en annexe 2 montre l'évolution des génotypes G et P en France entre 2006 et 2021.

L'analyse séparée des **génotypes G** montre une répartition des souches semblable à celle observée pour les combinaisons G/P. Les génotypes G inhabituels détectés en France en 2020-21 ont été des souches **G8** (4 souches, 1,1%), dont une souche d'origine bovine, et **G6** (2 souches, 0,5%). Aucun génotype G5, G6 ou G10 (souches d'origine bovine) n'a été caractérisé durant la saison 2020-21.

Les faits marquants de cette saison 2020-2021 sont :

- **forte circulation des rotavirus G9** avec une fréquence de 44,2% (161 souches),
- **décroissance franche des rotavirus G3** avec une fréquence de 14,8% (54 souches),
- **nette progression des rotavirus G2** avec 23,4% de détection (85 souches). Ce génotype a atteint son plus haut niveau de circulation depuis deux décennies de surveillance.

Les **génotypes P** sont peu diversifiés et très largement dominés par le génotype **P[8]** avec globalement 92,3% entre 2006-2021 et 74,9% en 2020-21, alors que le génotype **P[4]**

représente globalement 6,7% entre 2006-2021 et 23,8% cette dernière saison. Ce résultat concernant le génotype P[4] est à considérer dans le suivi des effets de la vaccination même si les dernières données montrent que les variations sont essentiellement dues à une fluctuation naturelle saisonnière.

Entre 2006 et 2021, les **génotypes atypiques** en France étaient représentés par P[3], P[5], P[6], P[9] et P[14] ce qui représentait 127 (1,1%) souches. Durant la saison 2020-21, les génotypes P[6] (5 souches) et P[14] (1 souche) ont été détectés, soit 1,7% du total des souches caractérisées.

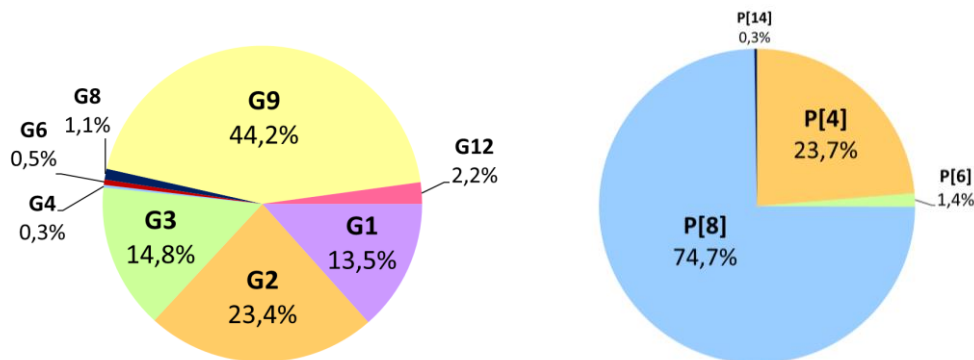


Figure 7. Distribution des génotypes G et P détecté en France pour la saison 2020-21

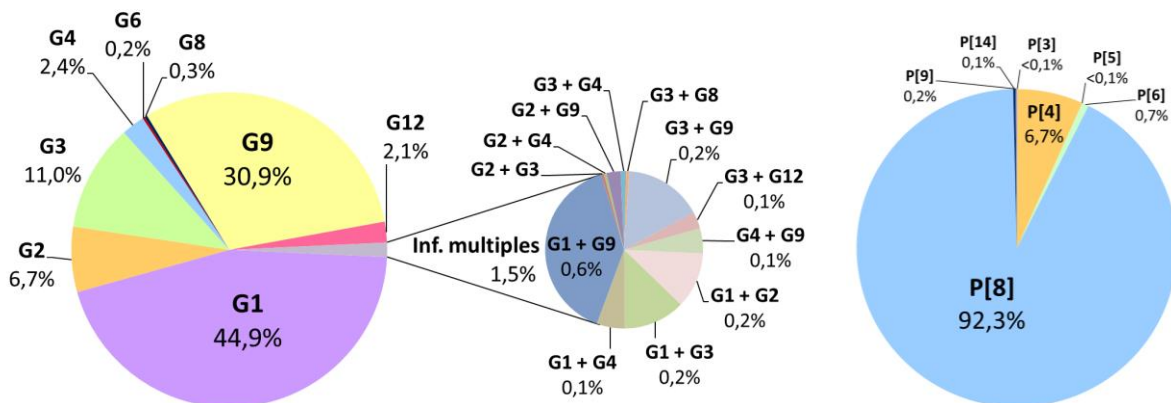


Figure 8. Distribution des génotypes G et P détecté en France entre 2006 et 2021

2.2.2.5. Variations temporelles des combinaisons de génotypes G/P entre 2006 et 2021

Évolution des génotypes G/P « classiques »

L'évolution des génotypes G/P durant cette période de surveillance est marquée par de grandes variations saisonnières.

- le génotype **G1P[8]** : stable depuis plus de 10 ans, il a vu sa fréquence chuter avec la ré-émergence des G9P[8] puis des G3P[8] (entre 53,0% et 73,1% entre 2005 et 2015 ; entre 9,0% et 16,8% en 2015 et 2019 ; et seulement 7,5% en 2019-20). Ce phénomène a déjà été observé en 2004-05 mais il n'avait duré qu'une seule saison. Les résultats des

génotypages des prochaines saisons seront à regarder de près avec soit une réémergence des G1P[8] au détriment des G9P[8], G3P[8] voire G12P[8], soit avec des accroissements de circulation de ces derniers.

- **le génotype G2P[4]** évolue de façon cyclique selon les saisons, oscillant entre 1,6% et 17,2% en fréquence. Au cours de la dernière saison 2020-21, il représente néanmoins 23,2% des souches génotypées, le plus haut pourcentage depuis 2006.
- **le génotype G3P[8]** : jusqu'ici sa fréquence restait relativement faible avec quelques pics de détection supérieur à 20% au cours des saisons 2003-04 et 2011-12. Les saisons 2017-18 et 2018-19 indiquaient une probable réémergence de ce génotype qui s'est confirmée au cours de la saison 2019-20. Cette réémergence due à une souche particulière dite equine-like sera à surveiller au cours des prochaines saisons même si la dernière montre un net recul de sa circulation (14,3%).
- **le génotypes G4P[8]** circule à bas niveau depuis de nombreuses saisons, avec un maximum à 7,3%. Les souches G4P[8] ne sont plus détectées depuis 3 saisons.
- **le génotype G9P[8]** : après sa brutale émergence en 2004-05 (65,0%), sa fréquence diminuait régulièrement de 25,1% à 6,3% en 2012-2013. Sa réapparition à un taux élevé au cours des saisons 2013-14 et 2014-15 (21,1% puis 30,9%) puis sa réémergence au cours des saisons 2015-16 et 2016-17 (66,0% et 74,1%, respectivement) et son maintien à des fréquences élevées au cours des saisons 2017-18 et 2018-19 (47,0% et 49,1%) laissent des interrogations quant à sa circulation et son évolution d'autant cette la forte prévalence des G9P[8] semble concerner plus particulièrement la France. Après une saison 2019-20 où sa fréquence a fortement chuté (12,0%), G9P[8] est de nouveau la souche la plus circulante (43,3%) au cours de la saison 2020-21.
- **le génotype G12P[8]** : son émergence récente (4,2% en 2011-12 et 3,0% en 2012-13) laissait penser qu'il deviendrait l'un des six génotypes importants en France. Après quelques saisons creuses (0,6% à 2,8% de détection), ce génotype a été détecté à une fréquence particulièrement élevée de 19,5% (52 souches) en 2019-20 confirmant la persistance et l'accélération de la circulation des rotavirus G12 en France. Cependant, cette percée a été de courte durée puisqu'il n'est détecté plus que dans 2,3% des cas. Cela reste néanmoins un génotype à surveiller.

Évolution des génotypes ou combinaisons atypiques

En dehors du génotype G12P[8] décrit précédemment dans les souches dites « classiques », **les génotypes atypiques sont des combinaisons incluant l'un des génotypes G6, G8, G10, P[3], P[5], P[6], P[9] et P[14]. Sur l'ensemble de l'étude, elles représentent 128 souches (1,1%) dont 7 (2,6%) en 2019-20.** Parmi ces génotypes inhabituels, le génotype P[6] est le plus important (79 souches au total). Certaines de ces souches peuvent être d'origine animale, notamment bovine et caprine. Il s'agissait pour la dernière saison de trois souches G8P[8] et d'une G8P[14]. Ces souches G8P[8], détectées régulièrement depuis quelques saisons, sont à surveiller car elles pourraient émerger dans les prochaines saisons à l'instar des G9P[8] (2004-05) et G12P[8] (2011-12). Cette combinaison génotypique montre l'adaptation des souches G8 à l'homme.

Les combinaisons atypiques, par exemple G2 associé à P[8] ou G1, G3, G4, G9 ou G12 associé à P[4] représentent 1,0% des souches détectées de 2006 à 2021 et 2,7% des souches (10 souches) au cours de la saison 2020-21.

2.2.2.6. Conclusions sur les données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus

Conclusion sur les données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus

La surveillance épidémiologique des souches de rotavirus a été effectuée en France en dehors de toute pression vaccinale (en l'absence de recommandation, cette vaccination est très peu pratiquée).

La distribution saisonnière des épidémies de gastro-entérites à rotavirus s'étale en France principalement entre décembre et avril avec de faibles variations selon les saisons. En revanche, il semble exister une différence entre les centres parisiens, où les épidémies commenceraient plus tôt, dès décembre, suivi par la province de février à avril.

Les résultats significatifs concernant la répartition des génotypes des rotavirus depuis 2001 sont :

- **la large prédominance du génotype G1** à l'exception des saisons 2004-2005 et depuis la saison 2015-16.
- **l'émergence de nouveaux génotypes :**
 - **le génotype G9** est devenu, depuis la saison 2004-2005, un génotype « classique » avec G1, G2, G3 et G4. Il a réémergé depuis la saison 2015-2016 et a circulé parfois avec une forte prévalence au cours des saisons suivantes.
 - **le génotype G12**, depuis la saison 2011-2012, a émergé globalement moins « brutalement » que le génotype G9, représentant en France entre 2 et 4% des souches avec des différences significatives selon les centres. Ce génotype circule de manière régionale en France mais a connu une brève augmentation de sa circulation (19,9%) au cours de la saison 2019-20.
 - **le génotype G3 « equine-like »** a émergé progressivement au cours des dernières saisons jusqu'à devenir prépondérant au cours de la saison 2019-20 avec une fréquence de 50,2%, mais a beaucoup moins circulé au cours de la dernière saison avec seulement 14,3% des souches détectées.
- **la variation cyclique des génotypes G2, G3 et G4.**
- la stabilité de la fréquence des souches inhabituelles (notamment le génotype P[6]) et l'existence, parmi celles-ci, **de souches d'origine animale** infectant les enfants. Depuis quelques saisons, des souches G8P[8] sont régulièrement détectées démontrant une adaptation à l'homme des souches G8 d'origine bovine (usuellement G8P[14]). Ces souches pourraient émerger dans les prochaines saisons.

Outre cette variabilité saisonnière des génotypes, il existe en France **une grande variabilité géographique** (variabilité selon les centres quelle que soit la saison). Cette variabilité est également retrouvée au niveau des pays européens.

2.3. Epidémiologie et estimation du fardeau des gastroentérites à rotavirus

Les données d'épidémiologie et d'estimation du fardeau des gastroentérites à rotavirus ont été transmises par Santé publique France.

Une estimation du fardeau des GEA-RV a été réalisée par Santé publique France dans le cadre de cette révision de la stratégie vaccinale contre les rotavirus. Cette estimation a utilisé une approche méthodologique comparable à celle utilisée dans les précédents travaux de Santé publique France qui figurent dans le rapport d'évaluation du HCSP de 2013 afin d'actualiser ces derniers sur une période plus récente (9).

Cette actualisation a porté sur le nombre d'épisodes de GEA-RV et de recours aux soins primaires, aux urgences hospitalières et le nombre d'hospitalisations pour une période intégrant cinq saisons épidémiques **de 2014 à 2019 en France métropolitaine**.

La méthode suivie pour l'actualisation de l'estimation du fardeau des GEA-RV est décrite en détails dans l'annexe 3. Étant donné qu'aucune des trois sources de données utilisées pour l'estimation du fardeau ne permet d'estimer les parts attribuables aux rotavirus dans les GEA, à partir des propositions identifiées dans une méta-analyse (14) et afin d'être au plus près de la population d'étude (constituée des enfants de moins de 3 ans), le choix a été fait d'appliquer les proportions estimées des enfants de moins de 2 ans, au risque de « surestimer » légèrement cette proportion pour les cas âgés de 24 à 35 mois.

Ainsi, les parts estimées des GEA attribuables au rotavirus selon le type de recours aux soins appliquées dans cette actualisation ont été les suivantes :

- 24% (14-35%, IC 95%) pour les soins primaires,
- 34% (9-66%, IC 95%) pour les visites aux urgences,
- 50% (32-68%, IC 95%) pour une hospitalisation.

2.3.1.1. Estimation du nombre d'épisodes et du recours aux soins primaires en France métropolitaine

L'estimation du nombre d'épisodes et du recours aux soins primaires en France métropolitaine a été réalisée à partir des données du réseau Sentinelles.

Les résultats présentés ci-dessous concernent l'estimation du recours aux soins primaires pour GEA des enfants âgés de moins de 3 ans (âgés de 0 à 35 mois) de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019.

Le nombre total de consultations déclarées pour diarrhée aiguë par les médecins généralistes participants au réseau Sentinelles chez les enfants âgés de moins de 3 ans, sur les cinq saisons épidémiques hivernales étudiées, était de 5 275.

Le nombre total estimé de consultations au niveau national pour GEA était de 1 190 929 sur les cinq saisons, soit une moyenne de 238 186 consultations par saison.

En appliquant la proportion de 24% (14-35%, IC 95%) pour la part attribuable au rotavirus, SpF estime le nombre de consultations en lien avec une GEA-RV à 285 823 consultations sur cinq saisons, soit une moyenne de 57 165 (33 346 - 83 365, IC 95%) consultations par saison.

Ce nombre est soumis à des variations importantes en fonction des saisons. Les saisons épidémiques rapportant le moins et le plus de consultations chez le médecin généraliste au cours des cinq saisons étaient respectivement la saison 2018-19 avec 52 397 cas estimés et la saison 2014-15 avec 66 598 cas estimés

Le taux d'incidence de GEA à rotavirus pour 100 000 enfants de moins de 3 ans, estimé au niveau national, variait quant à lui de 2 430 cas pour la saison 2015-2016 (saison la plus faible) à 2 907 cas pour 100 000 pour la saison 2014-2015 (saison la plus forte).

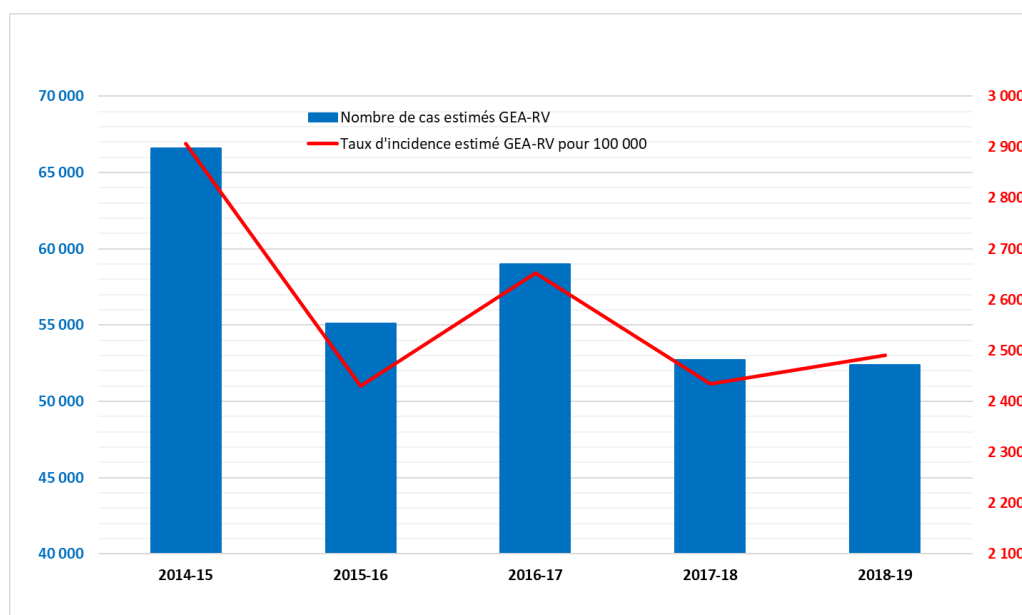


Figure 9. Nombre de consultations estimés pour GEA à rotavirus chez les médecins généralistes et taux d'incidence pour 100 000 enfants de moins de 3 ans, par saison épidémique (S47 à S16), de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.

Le nombre total de consultations pour GEA-RV a été estimé sur les 5 saisons à 71 687 pour les enfants de 0-11 mois, 123 647 pour ceux de 12-23 mois, 90 489 pour ceux de 24-35 mois soit une moyenne de consultations par saison de 14 337 chez les 0-11 mois, 24 729 chez les 12-23 mois et 18 097 chez les 24-35 mois.

Les taux d'incidence de GEA à rotavirus pour 100 000 enfants par saison épidémique et par tranche d'âge sont illustrés dans la figure 10 ci-dessous.

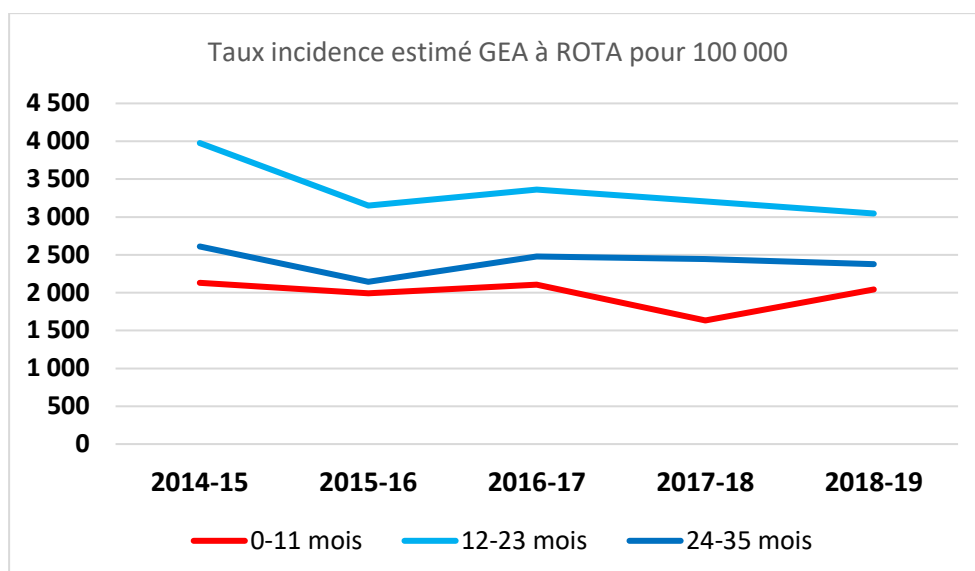


Figure 10. Taux d'incidence estimé de GEA à rotavirus pour 100 000 enfants (de moins de 3 ans), par saison épidémique (S47 à S16) et par tranches d'âges, de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.

2.3.1.2. Estimation du nombre de recours aux urgences hospitalières

L'estimation du nombre de recours aux urgences hospitalières a été réalisée à partir des données du réseau OSCOUR.

En 2021, la quasi-totalité des services d'urgences de France participe au réseau de surveillance couvrant ainsi 93,3 % des passages aux urgences sur le territoire¹⁰.

SpF a comptabilisé les passages aux urgences d'enfants âgés de moins de 3 ans pour lesquels le diagnostic principal était en lien avec une GEA, soit les codes CIM-10 suivants : « A08.0 », « A08.3 », « A08.4 », « A08.5 », « A09 », « A09.0 », « A09.9 », « E86 » ou « R57.1 ».

Plus précisément, les codes englobent pour A08.0 les « infections virales intestinales et autres infections intestinales précisées », A08.3 les « autres entérites virales », A08.4, les « infections intestinales virales, sans précision », A08.5 les « autres infections intestinales précisées », A09 les « diarrhée et gastro-entérite d'origine présumée infectieuse », A09.0 les « gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées », A09.9 les « gastroentérites et colites d'origine non précisée », E86 l' « hypovolémie » et R57.1 les « chocs hypovolémiques ».

A noter que le choix a été fait d'inclure des codes peu spécifiques d'une GEA (E86 et R57.1) pour privilégier la sensibilité et il n'a pas été possible, dans le temps imparti d'instruction de ce dossier, d'explorer la valeur prédictive de ces codes vis-à-vis d'une GEA infectieuse.

La saison était définie comme une période de 10 mois, allant de septembre à juin. SpF a ainsi inclus cinq saisons épidémiques (de septembre 2014 à juin 2019).

¹⁰ Le réseau OSCOUR® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences). Site internet du réseau (Santé publique France) <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-oscour-R>

La représentativité des données du réseau étant variable selon les années, dans un premier temps, SpF a redressé les données en fonction de la couverture du réseau selon les années. En effet, compte tenu de la montée en charge du réseau, l'exhaustivité du réseau est différente chaque année et en constante augmentation. L'exhaustivité est passée de 83% en 2014 à 94,3% en 2019.

Dans un second temps, SpF a appliqué un coefficient de 34% pour estimer le nombre de recours à un service d'urgence en lien avec une GEA à rotavirus (GEA-RV) parmi les passages liés à une GEA.

Les nombres mensuels de passages aux urgences pour GEA sont illustrés dans la figure 11 ci-dessous.

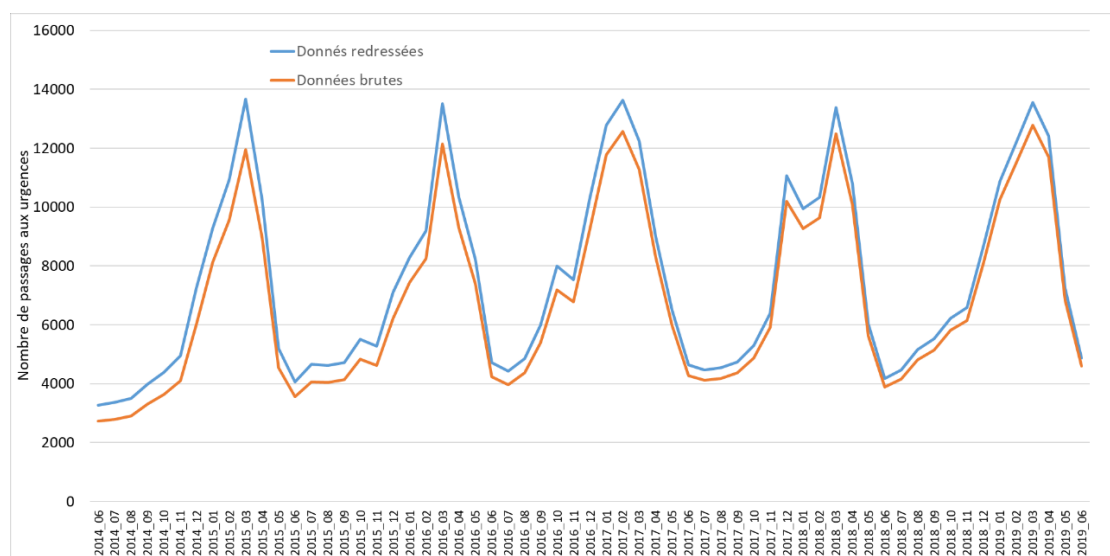


Figure 11. Nombre mensuel de passages aux urgences hospitalières pour GEA (toutes causes), chez les moins de 3 ans, de juin 2014 à juin 2019 : données brutes et données redressées, France entière.

Les données brutes rapportaient un total de 374 371 passages aux urgences chez les enfants de moins de 3 ans, soit, après correction par le taux d'exhaustivité, un total de 411 796 passages aux urgences hospitalières pour une GEA dans toute la France sur les 5 saisons. Les données estimées par saison variaient de 73 943 (saison 2014-2015) à 90 607 (saison 2016-2017).

Après application d'une proportion de 34% (9-66%, IC95%) attribuable au rotavirus, le nombre de passages aux urgences hospitalières pour une GEA-RV en France chez les moins de 3 ans est estimé à 140 000 (37 062 - 271 786, IC 95%) entre 2014 et 2019, soit une moyenne estimée de 28 000 (7 412 - 54 357, IC 95%) passages pour GEA-RV par saison, ces données variaient de 25 136 (saison 2014-2015) à 30 803 (saison 2016-2017).

Le nombre total de passages aux urgences pour GEA-RV a été estimé sur les 5 saisons à 58 131 pour les enfants de 0-11 mois, 53 971 pour ceux de 12-23 mois, 27 898 pour ceux de 24-35 mois soit une moyenne de consultations par saison de 11 626 chez les 0-11 mois, 10 794 chez les 12-23 mois et 5 580 chez les 24-35 mois.

Les nombres de passages aux urgences pour GEA-RV par tranches d'âge sont illustrés dans la figure 12 ci-dessous.

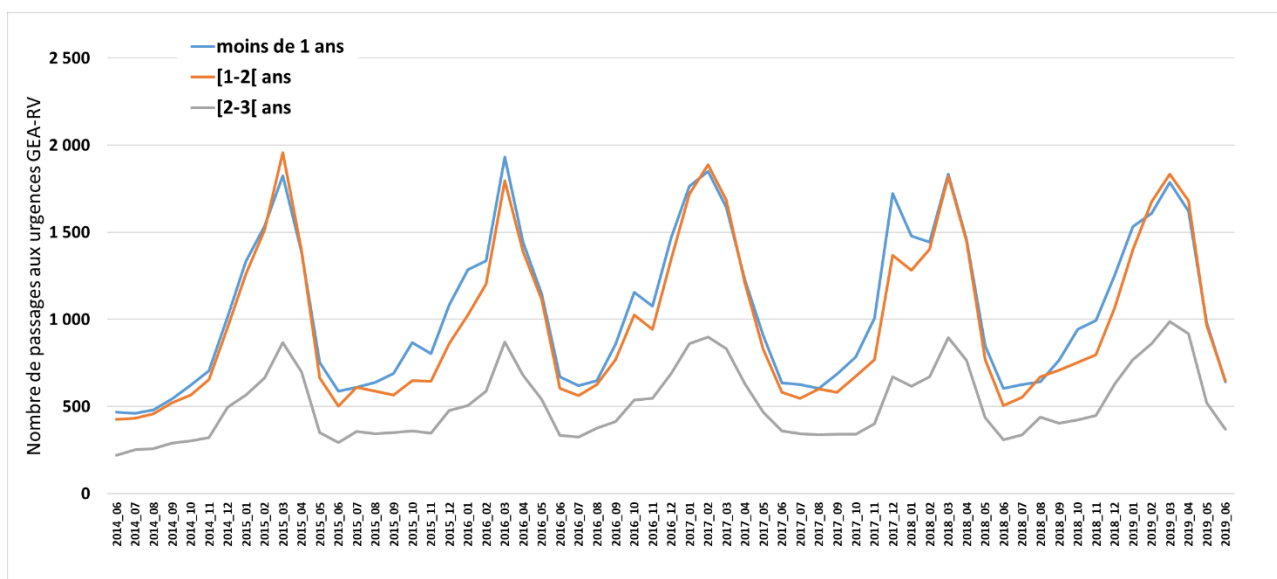


Figure 12. Nombre mensuel de passages aux urgences hospitalières pour GEA à rotavirus (données estimées), par classes d'âge en mois, chez les moins de 3 ans, de juin 2014 à juin 2019, France entière.

2.3.1.3. Estimation du nombre d'hospitalisations

Pour l'estimation du nombre d'hospitalisations dues à une GEA et dues à une GEA à rotavirus, SpF a extrait de la base nationale du PMSI les données concernant les hospitalisations d'enfants âgés de moins de 3 ans en France métropolitaine sur la période septembre 2014 à juin 2019. Les mêmes codes que ceux utilisés pour l'estimation du nombre de recours aux urgences hospitalières, en diagnostic principal, ont été utilisés.

Exclusion de certains cas

SpF a exclu les hospitalisations ayant eu lieu à distance de l'épidémie saisonnière (hospitalisations en juillet ou en août) et a analysé les données par saison épidémique, soit de septembre à juin. Les enfants âgés de plus de 2 ans et ayant été hospitalisés en juin ou septembre sur la base de critères combinés en défaveur du diagnostic de GEA à rotavirus ont également été exclus : soit un âge supérieur ou égal à 24 mois et des mois extrêmes de la saison épidémique (juin ou septembre).

Enfin, SpF a aussi exclu les séjours en lien avec une prématurité grave (codés « P07 » pour « Anomalies liées à une brièveté de la gestation et un poids insuffisant à la naissance ») mais aussi les entérocolites nécrosantes (codées « P77 » pour « Entérocolite nécrosante du fœtus et du nouveau-né »).

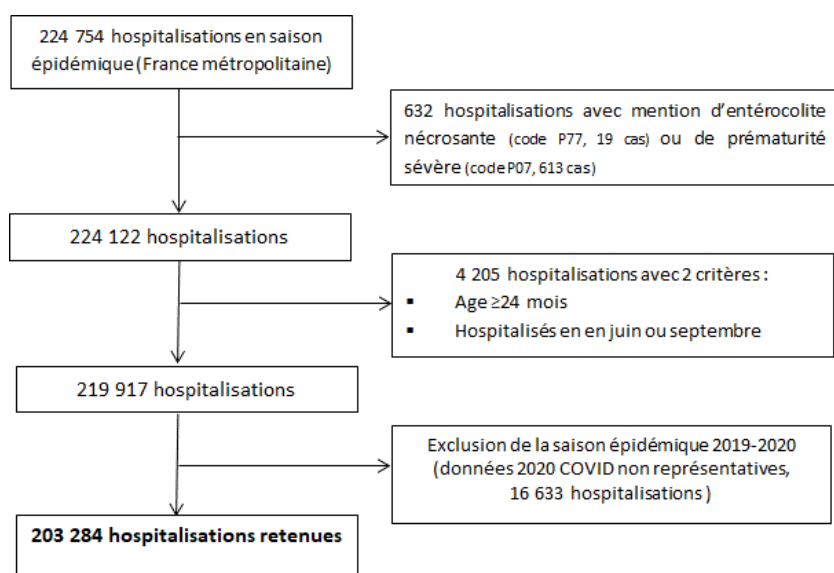


Figure 13. Inclusions et exclusions des hospitalisations en lien avec une GEA-RV, de la saison 2014-15 à la saison 2019-20, France entière

Estimation du nombre d'hospitalisations

Au cours des cinq saisons épidémiques étudiées et après exclusion des cas ci-dessus listés, SpF a retenu 203 284 hospitalisations pour GEA.

En appliquant une proportion de 50% (32-68%, IC 95%) attribuable au rotavirus, on trouve un total de 101 642 (65 051 – 138 233) hospitalisations attribuées à une infection à rotavirus sur les cinq saisons, soit environ 20 328 (13 010, 27 647, IC 95%) hospitalisations en moyenne pour chaque saison chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Les hospitalisations par saison variaient de 17 983 (saison 2017-2018) à 22 865 (saison 2014-2015).

Le nombre d'hospitalisations pour GEA-RV a été estimé sur les 5 saisons à 44 272 pour les enfants de 0-11 mois, 39 959 pour ceux de 12-23 mois, 17 411 pour ceux de 24-35 mois soit une moyenne d'hospitalisations par saison de 8 854 chez les 0-11 mois, 7 992 chez les 12-23 mois et 3 482 chez les 24-35 mois.

L'évolution par saison est présentée dans la figure 14 ci-dessous.

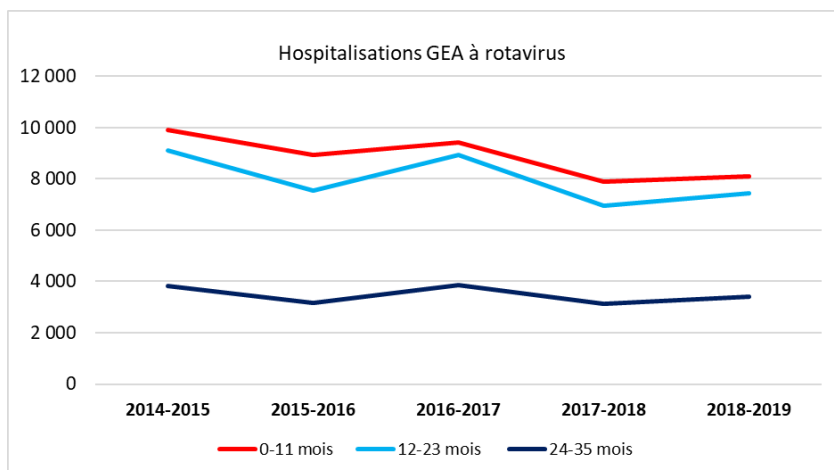


Figure 14. Nombre d'hospitalisations GEA à rotavirus par tranches d'âges (chez les moins de 3 ans) et par saison (10 mois), de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.

Durée des séjours hospitaliers

Parmi les hospitalisations liées aux GEA toutes causes sur les 5 saisons, 49% sont d'une durée inférieure à 2 jours (et parmi celles-ci, 41% concernaient les 0-11 mois, 41% les 12-23 mois et 18% les 24-35 mois) ; 41% sont d'une durée entre 2 et 3 jours et 10% d'une durée de 4 jours et plus.

Les effectifs par tranches d'âges et durée de séjour pour les 5 saisons sont présentés dans la figure 15 ci-dessous.

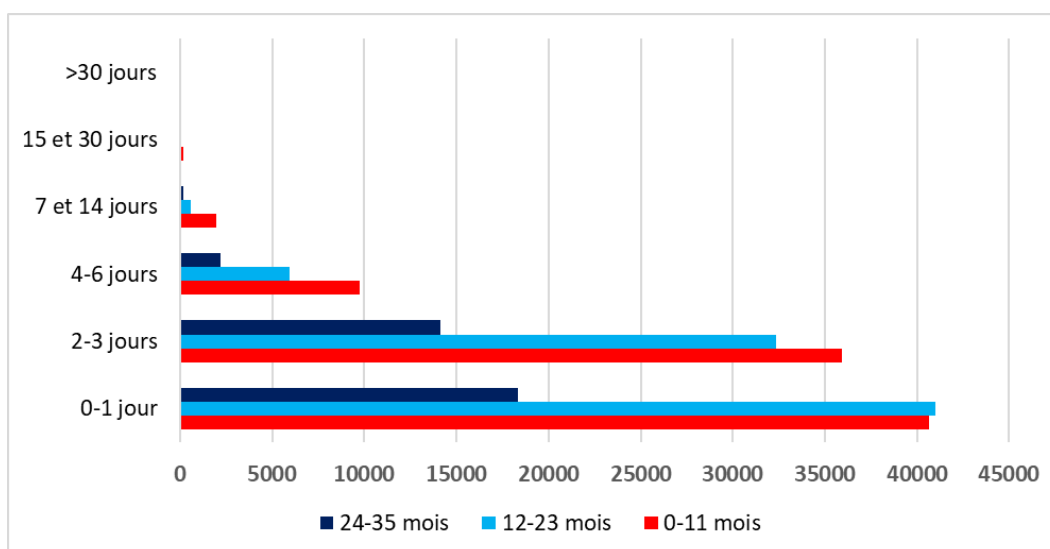


Figure 15. Durée de séjour des hospitalisations GEA (en nombre de jours) par tranches d'âges (chez les moins de 3 ans), de la saison 2014-2015 à la saison 2018-2019, France métropolitaine.

Estimation du nombre de décès

Parmi les 203 284 hospitalisations pour GEA retenues sur les cinq saisons, 32 décès étaient rapportés : 59% étaient des nourrissons de moins de 1 an (N=19), 34% des enfants âgés de

12 à 23 mois (N=11) et 6% des enfants âgés de 24 à 35 mois (N=2). **En appliquant un coefficient de 50% (coefficient identique à celui appliqué dans le précédent rapport de 2013) de décès attribuables à une GEA à rotavirus**, le nombre estimé de décès serait de 16 décès pour les 5 saisons, soit 3,2 décès par saison attribuable au rotavirus.

A noter que cette estimation du nombre de décès attribuable au rotavirus parmi les décès hospitaliers en lien avec une GEA est moins précise que celle effectuée dans le rapport précédent de 2013 qui avait croisé les bases du PMSI et du CépiDc. De plus elle ne prend pas en compte les décès extra-hospitaliers.

Il est cependant important de souligner qu'une diminution significative du nombre de décès avait été observée sur la période étudiée dans le rapport du HCSP en 2013 (9) : le nombre moyen de décès par saison épidémique entre 1999 et 2003 était compris entre 9,9 (estimation basse) et 22,9 (estimation haute) ; puis entre 7,4 et 14,9 entre 2003 et 2007 ; enfin entre 5,0 et 13,0 entre 2007 et 2010. L'ampleur des épidémies hivernales de GEA-RV n'ayant pas diminué (elle était même maximale entre 2007 et 2010), cette baisse de la mortalité semblerait donc refléter une diminution du taux de létalité de la maladie (probablement lié à une meilleure prise en charge du fait du recours aux solutés de réhydratation orale) plutôt qu'une diminution de son incidence.

2.3.1.4. Gastroentérites aiguës à rotavirus nosocomiales

Il n'y a pas en France de dispositif de suivi spécifique pour les GEA nosocomiales.

En 2013, le HCSP (9) soulignait qu'en période hivernale épidémique, le rotavirus est aussi la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie (le rotavirus représenterait la moitié des cas de GEA nosocomiales chez l'enfant âgé de moins de 6 mois). Les infections nosocomiales à rotavirus touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection naturelle (nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie et en réanimation et les nourrissons hospitalisés en pédiatrie). Ces diarrhées nosocomiales sont responsables d'un allongement de la durée de séjour des enfants hospitalisés, d'un nombre important de réadmissions et contribuent donc à la surcharge des services hospitaliers pendant cette période hivernale.

Depuis 2013, seule une étude rétrospective française publiée en 2016 (15) a apporté de nouvelles données sur les GEA nosocomiales : celle-ci a évalué l'incidence des GEA-RV nosocomiales chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie générale de l'hôpital Robert Debré entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013. Sur les 10 624 patients hospitalisés sur cette période, 407 avaient un diagnostic de GEA-RV. Cent trente six GEA-RV nosocomiales ont été identifiées sans diminution entre 2009 et 2013 (22 en 2009, 55 en 2010, 13 en 2011, 15 en 2012 et 31 en 2013). Elles totalisaient 24 % des GEA-RV. Elles ont touché 1,3% des enfants hospitalisés dans le service (1,8% des moins de 5 ans et 2,2 % des moins de 2 ans). L'incidence globale a été de 2,5 cas pour 1000 jours d'hospitalisation sur cette période. Cette incidence est restée stable entre 2009 et 2013 malgré le renforcement des mesures d'hygiène.

L'âge moyen des enfants ayant présenté une GEA-RV nosocomiale était de 7 mois (entre 0,5 et 111 mois), mais 68 enfants (50 %) étaient âgés de moins de 5 mois et 6 (4,4%) avaient plus de 2 ans. Un quart des enfants étaient nés prématurément (25%). Les GEA-RV nosocomiales étaient survenues chez des enfants hospitalisés le plus souvent pour une pathologie

respiratoire aiguë (65 %) (bronchiolite, crise d'asthme, pneumopathie) et nécessitant une hospitalisation prolongée (avec une médiane d'hospitalisation de 18 jours alors que la durée moyenne de séjour est de 5 jours dans le service). Cependant la durée d'hospitalisation spécifiquement due aux GEA-RV nosocomiales n'a pas pu être estimée à cause du caractère rétrospectif de l'étude.

Dans cette étude, le statut vaccinal contre le rotavirus n'était pas connu mais il est vraisemblable que très peu de nourrissons de cette étude aient été vaccinés. Cependant, la moitié des patients était âgée de plus de 5 mois, âge auquel ils auraient pu bénéficier de la protection directe fournie par une vaccination partielle ou complète.

En conclusion, les nouvelles données concernant le fardeau des infections nosocomiales en France sont limitées et cohérentes avec les conclusions du HCSP en 2013. En particulier, les infections nosocomiales à rotavirus touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection naturelle, sont responsables d'un allongement de la durée de séjour et contribuent par conséquent à la surcharge des services hospitaliers pendant cette période hivernale.

Caractérisation des géotypes identifiés lors d'infections nosocomiales

Parmi les études sélectionnées dans la revue de la littérature, seules deux études ont apporté des informations pertinentes sur les géotypes identifiés lors d'infections nosocomiales : Koukou *et al.* (16) et Camilloni *et al.* (17).

L'étude prospective de Koukou *et al.* (16) réalisée d'avril 2009 à mars 2013 dans une unité néonatale à Athènes a permis de détecter 126/415 échantillons positifs pour le rotavirus (30,4%). L'infection était considérée comme nosocomiale si un nouveau-né sans symptôme de GEA à l'admission déclarait une GEA-RV dans les 72h suivant l'hospitalisation. Les résultats de cette étude montrent que les infections étaient d'origine nosocomiale dans 58% des cas (la durée moyenne d'hospitalisation était de 17 jours). Globalement les géotypes détectés étaient les suivants : G4P[8] (58,7%), G1P[8](14,7%), G12P[8] (9,3%), G3P[8] (9,3%), G12P[6] (5,3%), G9P[8] (1,3%) et G2P[4] (1,3%) : cette distribution était corrélée significativement avec les géotypes saisonniers observés (G4P[8] était plus fréquent en été, au printemps et à l'automne, alors que G3P[8] et G1P[8] étaient plus fréquent en hiver ($p < 0,001$). Leur distribution variait d'année en année ($p < 0,001$) mais pas significativement entre les infections communautaires ou nosocomiales. La couverture vaccinale (CV) était estimée à 25% de 2008 à 2011 et à 35% en 2012.

L'étude de Camilloni *et al.* (17) a caractérisé les infections pédiatriques à rotavirus dans 5 hopitaux italiens entre 2007 et 2017 : au total 75/421 cas d'infection étaient d'origine nosocomiale (avec premières apparitions des symptômes de GEA 48h après l'admission) sans qu'il y ait une correspondance entre les géotypes circulants sur la même période, et en particulier sur les saisons 2008-09, 2012-13 et 2016-17, dans un contexte de CV quasi inexistante (0,06%). En général la souche G1P[8] prédominait à la fois dans les infections communautaires (41%) et nosocomiales (35%).

En conclusion, les géotypes caractérisés lors d'infections nosocomiales ne sont pas corrélés aux géotypes circulant dans la communauté.

2.3.1.5. Conclusions sur les données relatives au fardeau des gastroentérites à rotavirus en France métropolitaine entre 2014 et 2019

Conclusion sur les données relatives au fardeau des gastroentérites à rotavirus en France métropolitaine entre 2014 et 2019

Les estimations de SpF rapportent un fardeau des GEA-RV par saison hivernale chez les enfants de moins de 3 ans en France métropolitaine correspondant en moyenne à :

- 57 165 consultations en médecine générale, avec IC 95% (33 346 - 83 365) (données du réseau Sentinelles) ;
- 28 000 passages aux urgences, avec IC 95% (7 412 - 54 357) (données du réseau OSCOUR) ;
- 20 328 hospitalisations, avec IC 95% (13 010 - 27 647) (données du PMSI).

Les nourrissons de 0 à 11 mois sont la tranche d'âge la plus représentée pour ce qui est des passages aux urgences et des hospitalisations pour GEA-RV (respectivement 42% et 45%). Par ailleurs, ce sont les enfants de 12 à 23 mois qui sont les plus nombreux pour les consultations pour GEA-RV chez le médecin généraliste (43%). Ce phénomène est probablement lié à un recours aux urgences et à une hospitalisation plus fréquente chez les cas âgés de 0 à 11 mois du fait de leur jeune âge et du risque de sévérité/complications plus importante chez les nourrissons.

Des expositions répétées au rotavirus se produisent tout au long de la vie, mais après une infection ou une vaccination dans la petite enfance, la majorité des infections sont bénignes ou asymptomatiques. Cependant, une GEA-RV peut exceptionnellement conduire au décès par déshydratation aiguë / choc hypovolémique) en cas de retard de prise en charge principalement chez les nourrissons âgés de moins de 1 an. Parmi les 203 284 hospitalisations pour GEA retenues sur les cinq saisons, 32 décès étaient rapportés, dont 59% étaient des nourrissons de moins de 1 an. En appliquant un coefficient de 50% (coefficient identique à celui appliqué dans le précédent rapport de 2013) de décès attribuables à une GEA à rotavirus, le nombre estimé de décès serait de 16 décès pour les 5 saisons, soit 3,2 décès par saison attribuable au rotavirus. Cette estimation est à considérer avec prudence et elle est « partielle » car bien moins précise que celle réalisée dans le précédent rapport de 2013 : en effet, elle ne tient pas compte des décès Cépi-DC ni des décès extra-hospitaliers.

2.4. Vaccins disponibles en France : Rotarix et RotaTeq

Actuellement deux vaccins à rotavirus vivants disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des GEA-RV en France : Rotarix et RotaTeq (cf. Tableau 2). Le

vaccin Rotarix a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) le 12 juillet 2004, au Mexique pour la formule lyophilisée, puis le 12 mars 2007 au Brésil pour la formulation buvable. Le vaccin RotaTeq a été approuvé pour la première fois au Mexique le 28 novembre 2005. Rotarix a obtenu sa première AMM européenne le 21 février 2006, RotaTeq le 26 juin 2006, tout deux pour la formulation buvable.

Tableau 2. Caractéristiques des deux vaccins contre les infections à rotavirus disponibles en France

	Rotarix® suspension buvable en tube souple (GSK Biologicals SA)	RotaTeq® solution buvable (Merck Sharp & Dhome)
Génotypes inclus dans le vaccin	Monovalent : souche de rotavirus humain G1P1A[8] (RIX4414 vivante atténuée, produite sur cellules Véro)	Pentavalent : 5 souches de virus réassortants humain-bovin exprimant les protéines virale de surface correspondant aux génotypes de rotavirus humain G1, G2, G3 et G4, et P1A[8] (vivant, produits sur cellules Véro)
Dates d'AMM européenne des suspensions buvables	21 Février 2006	26 Juin 2006
Excipients	Saccharose, adipate disodique, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) (contenant de la phénylalanine, du sodium, du glucose et d'autres substances), eau stérile	Saccharose, citrate de sodium, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, milieu de culture (contenant des sels inorganiques, des acides aminés et des vitamines), eau purifiée
Excipients à effet notoire par dose	1073 mg de saccharose, 34 mg de sodium, 10 µg de glucose et 0,15 µg de phénylalanine par dose	1080 mg de saccharose et 37,6 mg de sodium
Voie d'administration	Voie orale	Voie orale
Indications	Prévention des gastroentérites dues aux infections par rotavirus chez le nourrisson âgé de 6 à 24 semaines	Prévention des gastroentérites dues aux infections par rotavirus chez le nourrisson âgé de 6 à 32 semaines
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins rotavirus. - Antécédents d'invagination intestinale. - Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale. - Sujets ayant une Immunodéficience combinée sévère (IDCS). <p>L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements, ou ayant une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. - Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins rotavirus. - Antécédents d'invagination intestinale. - Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale. - Nourrissons ayant une immunodépression connue ou suspectée dont une infection par le VIH. <p>L'administration de RotaTeq doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements, ou ayant une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.</p>

<p>Schémas*</p>	<p>Deux doses avec un intervalle d'au moins quatre semaines (M2, M3).</p> <p>La 1ère dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines.</p> <p>Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.</p> <p>Rotarix peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus.</p> <p>Rotarix ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.</p>	<p>Trois doses avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre chaque dose (M2, M3, M4).</p> <p>La 1ère dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines.</p> <p>Il est préférable que le schéma de vaccination en trois doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire, la 3ème (dernière) dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines.</p> <p>RotaTeq peut être administré à des nourrissons nés prématurés, à condition que la durée de la grossesse soit de 25 semaines au moins. Ces nourrissons doivent recevoir la 1ère dose de RotaTeq au moins six semaines après leur naissance.</p> <p>RotaTeq n'est pas indiqué de 33 semaines à 18 ans.</p>
<p>Effets indésirables (fréquences issues du RCP)</p>	<p>Diarrhées < 1/10</p> <p>Irritabilité < 1/10</p> <p>Douleur abdominale, flatulence < 1/100</p> <p>Dermatite < 1/100</p> <p>Invagination intestinale < 1/10 000**</p> <p>Urticaire < 1/10 000**</p> <p>Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse)***</p> <p>Rectorragies***</p> <p>Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une Immuno Déficiência Combinée Sévère (DICS)***</p>	<p>Diarrhées, vomissements ≥ 1/10</p> <p>Fièvre ≥ 1/10</p> <p>Infection respiratoire haute < 1/10</p> <p>Eruption cutanée < 1/100</p> <p>Rhinopharyngite, otite moyenne < 1/100</p> <p>Douleur abdominale haute < 1/100</p> <p>Bronchospasme < 1/1 000</p> <p>Urticaire < 1/1 000</p> <p>Rectorragies < 1/1 000</p> <p>Invagination intestinale < 1/10 000**</p> <p>Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse)***</p> <p>Réaction anaphylactique***</p> <p>Irritabilité***</p> <p>Angioedème***</p>

* Si un nourrisson crache ou régurgite la plus grande partie de la dose de vaccin, une dose unique de remplacement peut être administrée.

** Mise à jour du RCP du 14 mai 2014 : jusqu'à six cas additionnels d'invagination intestinale pour 100 000 enfants dans les sept jours suivant la vaccination. Il existe des preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la 2ème dose.

*** Ces événements ayant été rapportés spontanément (après la mise sur le marché), il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

2.5. Données de couverture vaccinale en France

L'estimation de la couverture vaccinale en France métropolitaine a été réalisée par Santé publique France.

Dans ce présent rapport, les données disponibles les plus récentes fournies par l'ANSM concernaient les ventes en France sur 3 périodes (du 1^{er} juin 2006 au 31 octobre 2014 ; du 1^{er} novembre 2014 au 30 avril 2017 et du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019), pour chacun des vaccins (Rotarix et Rotateq).

La couverture vaccinale a été estimée :

- en faisant l'hypothèse que les enfants qui initiaient la vaccination achevaient la série vaccinale (2 doses pour le vaccin Rotarix, 3 doses pour le vaccin RotaTeq) ;
- grâce à l'estimation du nombre de nourrissons vaccinés, calculée en divisant le nombre de doses vendues par le nombre de doses nécessaires pour un schéma vaccinal complet selon le type de vaccin (2 doses pour le vaccin Rotarix et 3 doses pour le vaccin RotaTeq).
- en calculant le ratio entre le nombre estimé de nourrissons vaccinés et le nombre de naissances (selon la période par mois et année) rapporté par l'INSEE.

Les données concernant le nombre de doses vendues par type de vaccin et le nombre estimé de nourrissons vaccinés ont été fournies pour trois périodes distinctes :

- Période 1 : de juin 2006 au 31 octobre 2014
- Période 2 : du 1^{er} novembre 2014 au 30 avril 2017
- Période 3 : du 1^{er} mai 2017 au 31 décembre 2019

Les résultats des estimations montraient une couverture vaccinale moyenne de :

- 7,37% sur la période juin 2006 et octobre 2014,
- 5,33% sur la période novembre 2014 et avril 2017,
- 4,88% sur la période mai 2017 et décembre 2019.

Soit une couverture vaccinale moyenne de 6,54% sur l'ensemble des 3 périodes (de juin 2006 au 31 décembre 2019) en France.

Dans le précédent rapport (9), la couverture vaccinale annuelle des nourrissons avait été estimée entre 5 % et 9 % pour la période 2007 à 2011 (5% en 2007, 8% en 2008, 9% en 2009, 7% en 2010 et 2011) à partir des données de ventes de vaccins contre les rotavirus aux pharmacies d'officine fournies par le GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques).

Les couvertures vaccinales estimées à partir des données de vente transmises par l'ANSM ont porté sur des périodes de différentes durées (8 ans ; 2,5 ans ; 2 ans et 7 mois). Cependant, l'évolution des ventes de doses par année (effectifs précis non communiqués) montre une baisse à partir de 2015. Cette baisse est vraisemblablement en lien avec la suspension des recommandations de vaccination des nourrissons par le HCSP en avril 2015 suite à la notification d'effets indésirables graves (11).

Comme dans le précédent rapport (9), il n'existe pas de données concernant les caractéristiques des enfants vaccinés. Du fait de l'absence d'inscription des vaccins rotavirus sur la liste des produits de santé admis au remboursement et du prix des vaccins, il est vraisemblable que les enfants vaccinés soient plus souvent issus des classes sociales favorisées.

3. Méthode

La méthode de travail a été déterminée par le service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et validée par le bureau de la CTV.

Une note de cadrage a été validée le 16 février 2022 par le Collège de la HAS, puis mise en ligne sur le site de la HAS le 4 mars 2022.

La méthode de travail a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique depuis 2015¹¹.

Les stratégies de recherche documentaire sont présentées en annexe 5. Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues, sont rapportées dans le diagramme de sélection des études en annexe 6.

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications et la présentation de l'analyse des données (tableaux d'évidence) ont été réalisées selon les orientations pour l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes liées aux vaccins de l'OMS (18), plus précisément :

- Pour les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, la grille AMSTAR modifiée sera utilisée pour l'analyse de risque de biais. Les recommandations internationales seront analysées à l'aide de la grille AGREE 2.
- Pour les données relatives à l'évaluation de **l'efficacité en vie réelle**, l'analyse de la qualité méthodologique sera réalisée pour chaque document issu de la première sélection de la littérature avec l'objectif d'écarter les études jugées à haut risque de biais (absence de randomisation, écarts aux protocoles, gestion de données manquantes, de sélection) selon les grilles de contrôle méthodologique du NICE.
- Pour les **données de sécurité**, toutes les études ont été incluses quelle que soit leur nature, études observationnelles comparatives ou non y compris les séries de cas rétrospectives et cela malgré les risques connus de biais de sélection, d'information et de confusion qui leur sont associés. L'objectif étant d'identifier de la manière la plus exhaustive possible les événements indésirables pouvant survenir à la suite d'une vaccination contre le rotavirus.
- Pour les résultats économiques, les plus pertinents seront sélectionnés à l'aide de la grille d'analyse critique CHEERS.

Afin de réévaluer la stratégie de vaccination contre les infections aux rotavirus depuis le précédent avis du HCSP publié en avril 2015, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées :

- Quelles sont les études cliniques réalisées **en post-commercialisation** avec Rotarix et/ou RotaTeq ?
- Quelles sont les résultats actualisés des **enquêtes de pharmacovigilance** concernant Rotarix et RotaTeq (en France et à l'international), en particulier sur le risque d'invagination intestinales aiguës (IIA) ?

¹¹ Date du dernier avis du HCSP ayant conduit à la suspension des recommandations de vaccinations des nourrissons contre les infections à rotavirus

– Quelles sont les données **d'efficacité en vie réelle** avec Rotarix (et/ou RotaTeq) ? Dans les pays ayant introduit la vaccination contre les infections à rotavirus (en particulier dans les pays européens, au regard de leur contexte épidémiologique), quelles sont les données en termes d'impact observé de Rotarix (et/ou RotaTeq) :

- Sur l'incidence des GEA-RV ?
- Sur la prévention des hospitalisations et consultations aux urgences et en ville pour GEA-RV d'une part et pour GEA toutes causes d'autre part ?
- Sur les infections nosocomiales ? et sur les infections dans les collectivités d'enfants ?
- Sur la circulation des souches de rotavirus : la vaccination a-t-elle entraîné une modification des souches circulantes et les vaccins couvrent-ils toujours les souches circulantes ?

– Quelles sont les données disponibles relatives à la durée de protection conférée par Rotarix et/ou RotaTeq (immunogénicité et/ou efficacité en vie réelle) ?

– Quelles sont les données disponibles relatives à la co-administration de Rotarix ou RotaTeq avec d'autres vaccins (en termes d'immunogénicité, d'efficacité, de tolérance) ?

– Quelles sont les résultats d'évaluations économiques disponibles comparant la vaccination contre les infections à rotavirus à l'absence de vaccination, ou à des mesures standards de prévention (hygiène, allaitement maternel), ou de prise en charge (réhydratation orale) ?

La déclinaison en format PICOT des questions d'évaluation est décrite dans le tableau en annexe 7.

Une audition des parties prenantes (Conseil National des Professionnels en Pédiatrie, Collège de Médecine Générale, Union des Familles Laïques) a eu lieu lors de la séance plénière de la CTV du 17 mai 2022. Les questions suivantes leur ont été posées¹² :

- Quels seraient les principaux bénéfices attendus de la vaccination contre les rotavirus ?
- Quels sont les risques associés à la vaccination contre les rotavirus ? Sont-ils de nature à remettre en cause l'intérêt de cette vaccination ?
- Quels points de vigilance sont à considérer d'un point de vue opérationnel pour éviter la prise en charge tardive des cas d'invaginations intestinales aiguës ?
- Quelle serait la place de la vaccination contre les rotavirus dans le calendrier actuel des vaccinations des nourrissons ?

Une version provisoire des recommandations a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 14 juin 2022. La version finale a été adoptée par le Collège de la HAS le 23 juin 2022.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

¹² A noter que les parties prenantes auditionnées n'ont pas eu accès à l'analyse des données du présent rapport avant leur audition

Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le Comité de validation des déclarations publiques d'intérêts.

Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

4. Résultats : revue de la littérature

La revue de la littérature menée par la HAS depuis 2015 a porté sur les données relatives à l'évaluation des vaccins Rotarix et RotaTeq, en termes d'efficacité et de sécurité (avec notamment une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés réalisée par la Cochrane Library en 2021), mais aussi d'efficacité en vie réelle et d'impact selon différents critères de jugement développés ci-après, et d'efficacité indirecte. Cette revue a également porté sur : les modélisations quantitatives de l'impact attendu de cette vaccination sur les hospitalisations, l'évaluation de vaccinations concomitantes, les données d'acceptabilité françaises et les données médico-économiques.

4.1. Efficacité

4.1.1. Rappel des données d'efficacité de Rotarix et de RotaTeq dans les études pivot

Rotarix

L'efficacité de Rotarix a été initialement démontrée dans les essais cliniques contre les gastroentérites à rotavirus des géotypes les plus fréquents en France et en Europe G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. En effet, l'étude pivotale Rota-036 (19) menée en France, République Tchèque, Finlande, Allemagne, Italie et Espagne sur près de 4 000 nourrissons âgés de 6 à 14 semaines au moment de l'administration a démontré que Rotarix administré selon un schéma vaccinal complet, conférait une protection efficace au cours des deux premières années de vie contre les GEA-RV, permettant ainsi de protéger les nourrissons pendant la période de leur vie la plus à risque.

Pour rappel, l'efficacité protectrice de Rotarix au cours de la première année de vie était de 87,1% avec IC 95 % (79,6-92,1) ($p < 0,0001$) contre les GEA-RV de tout grade dues à tout type de souche de rotavirus (critère principal).

Les critères de jugements secondaires comprenaient l'incidence des événements suivants au cours des deux premières années de vie :

- les GEA-RV sévères¹³ ;
- les GEA-RV (sévéres ou non) **selon le géotype** ;
- les GEA et les GEA sévères toutes causes ;
- les hospitalisations dues à des GEA toutes causes et à des GEA-RV.

Au cours de cette étude, l'efficacité au cours des deux premières années de vie de Rotarix contre les GEA-RV sévères et les hospitalisations dues aux GEA-RV, ont été également démontrées.

¹³ La sévérité de la gastroentérite était définie selon deux critères différents : l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastroentérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement, ou la définition des cas cliniques basée selon les critères de l'OMS.

Les résultats des critères secondaires d'efficacité et de l'analyse complémentaire des données sur les deux saisons suivant la vaccination sont présentés pour Rotarix dans les tableaux en annexe 8.

RotaTeq

L'efficacité de RotaTeq a été démontrée dans des études cliniques (étude clinique contrôlée contre placebo), contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de génotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G4P[8]. L'étude REST (20) menée dans 12 pays dont 5 pays européens (Allemagne, Belgique, Finlande, Italie et Suède) sur plus de 69 000 nourrissons de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose a démontré que RotaTeq administré selon un schéma vaccinal complet, conférait une protection efficace au cours de la première année de vie contre les GEA-RV.

Pour rappel, l'efficacité protectrice de RotaTeq au cours de la première année de vie était de 74 % avec IC 95 % (66,8 ; 79,9) ($p < 0,0001$) contre les GEA-RV (critère principal).

Les critères de jugements secondaires comprenaient l'incidence des événements suivants :

- les GEA-RV sévères¹⁴ ;
- les GEA-RV **selon le génotype** ;
- les GEA toutes causes ;
- les hospitalisations ou recours aux urgences dues à des GEA-RV jusqu'à deux ans après la vaccination.

Les résultats des critères secondaires d'efficacité pour RotaTeq sont présentés dans le tableau en annexe 9.

4.1.2. Mise à jour des données d'efficacité de Rotarix et de RotaTeq : méta-analyse d'essais contrôlés randomisés

La revue systématique avec méta-analyse de la Cochrane de 2021 (21) a fait le point sur les résultats d'essais contrôlés randomisés conduits pour évaluer l'efficacité de la vaccination dans la prévention des GEA liées ou non au rotavirus. Cinquante et un essais contrôlés randomisés évaluant Rotarix (36 études, 119 114 sujets) et RotaTeq (15 études, 88 934 sujets) ont été retenus, soit 208 048 sujets au total.

GEA-RV sévères

Dans les pays à faible mortalité infantile, Rotarix et RotaTeq ont montré une efficacité de la vaccination contre les rotavirus dans la réduction du risque de GEA-RV sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, respectivement de 93% (RR = 0.07, IC95% : 0.03-0.18, 14 976 sujets, 4 études) et 97% (RR = 0.03, IC 95 0.01-0.11, 5 442 sujets, 5 études).

Chez les enfants suivis jusqu'à 2 ans dans les pays à faible mortalité, l'efficacité dans la prévention des cas de GEA-RV sévères était de 90% (RR=0.10, IC95% : 0.07-0.14,

¹⁴ la sévérité de l'épisode de gastro-entérite a été définie par un score de Clark : score de sévérité croissante allant de 0 à 24 en fonction de l'intensité et de la durée des symptômes (fièvre, vomissement, diarrhée et modifications du comportement). L'épisode a été considéré comme sévère pour un score > 16/24.

18 145 sujets, 6 études) pour Rotarix et de 96% (RR=0.04, IC95% : 0.01-0.11, 5 442 sujets, 2 études) pour RotaTeq.

GEA toutes causes

Pour la prévention des GEA toutes causes confondues dans les pays à faible mortalité, l'efficacité de Rotarix était de 52 % à 1 an (RR=0.48, IC 95% : 0.37 to 0.61; 3874 sujets, 1 étude) et de 51% à 2 ans de suivi (RR=0.49, IC 95% : 0.40-0.60, 6 269 sujets, 2 études).

La méta-analyse de Bregman *et al.* ne rapportait pas d'études ayant évalué ce critère de jugement pour RotaTeq.

4.1.3. Efficacité en vie réelle et impact

Pour rappel, le HCSP concluait en 2013 que dans les pays industrialisés, les méta-analyses réalisées à partir d'études cas-témoins montraient **une efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus pour diminuer le risque d'hospitalisation pour GEA-RV de 84 % (IC 95% : 78-88) chez les enfants âgés de moins de 2 ans ayant reçu au moins 2 doses** et de 81 % (IC95 : 56-92) après une dose. Les méta-analyses réalisées à partir des études de cohorte, évaluaient l'efficacité de la vaccination contre les rotavirus vis-à-vis du risque d'hospitalisation à **94 % (IC 95% : 81-98)**.

L'analyse des nouvelles données de la littérature a ciblé les revues systématiques issues de pays caractérisés par une mortalité faible des GEA et un fardeau hospitalier comparable à celui de la France (pays européens, Amérique du Nord, Israël, Singapour, Taïwan, Australie, Hong-Kong). Les données obtenues après un schéma vaccinal complet ont été présentées préférentiellement lorsque plusieurs schémas étaient documentés. En plus des revues systématiques sélectionnées, les études publiées après juillet 2020 ont été retenues (date limite d'inclusion de la revue systématique la plus récente), mais seules les études les plus récentes de pays européens concernant l'évaluation de l'impact de la vaccination au niveau national ont été privilégiées.

Le diagramme de sélection des études concernant ce chapitre est présenté en annexe 6.

Au total, la mise à jour des données d'efficacité en vie réelle et/ou d'impact, a permis de retenir 6 revues systématiques avec méta-analyses (22-27), et 1 revue systématique sans méta-analyse de nombreuses études observationnelles (28) ayant évalué Rotarix et/ou RotaTeq selon les critères de jugement suivants :

- les GEA-RV toutes sévérités,
- les hospitalisations et/ou les passages aux urgences pour GEA-RV ou GEA toutes causes,
- les consultations ambulatoires pour GEA-RV ou GEA toutes causes,
- les infections nosocomiales.

Des données complémentaires ont été rapportées concernant la durée de la protection de ces vaccins, les aspects socio-économiques des populations étudiées, ainsi que des données relatives à l'efficacité croisée sur les différents génotypes, et à l'impact de la vaccination sur les génotypes circulants.

4.1.3.1. Efficacité en vie réelle et impact sur les GEA-RV toutes sévérités

Les études rapportées dans ce chapitre sont synthétisées en annexe 10, dans le Tableau 22 en ce qui concerne les données d'efficacité en vie réelle et dans le Tableau 23 pour les études d'impact.

GEA-RV toutes sévérités

→ **Efficacité vaccinale en vie réelle**

La revue systématique avec méta-analyse de Jonesteller *et al.* de 2017 (22) a rassemblé au total 48 études. A partir des études observationnelles de pays à faible mortalité, l'efficacité en vie réelle de Rotarix (13 études) ou RotaTeq (20 études) dans la prévention des GEA-RV toutes sévérités (consultation en ville, passage aux urgences, hospitalisation) a été évaluée par deux méthodes. La première méthode a consisté à rassembler les résultats des différentes études afin d'obtenir l'efficacité médiane non pondérée et la seconde méthode a consisté à effectuer une méta-analyse à partir de ces mêmes études avec un modèle à effets aléatoires. **L'efficacité vaccinale en vie réelle chez les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de GEA-RV toutes sévérités était similaire pour RotaTeq (EV avec modèle à effets aléatoires de 86% (IC 95% : 82-89) et EV médiane de 90% (étendue 63-100)) et Rotarix (EV avec modèle à effets aléatoires de 82% (IC 95% : 72-88) et EV médiane de 84% (étendue 19-97)).**

L'efficacité vaccinale des vaccins contre les rotavirus contre les GEA-RV avait préalablement été estimée dans la revue systématique avec méta-analyse effectuée par Lamberti *et al.* en 2016 (23) qui rassemblait 20 études observationnelles (études cas-témoins et transversales) dont 8 études présentes également dans la revue de Jonesteller *et al.* (22). **L'efficacité en vie réelle de Rotarix ou RotaTeq contre les GEA-RV toutes sévérités avait été estimée à 86,8% (IC 95% : 60,7-95,6) chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les pays développés**, bien que seules deux études (également incluses dans la revue de Jonesteller) avaient été incluses pour l'obtention de ce résultat.

→ **Impact**

La revue systématique sans méta-analyse de Karalillakis *et al.* (28) a également étudié l'impact de la vaccination contre les infections à rotavirus à partir de deux études belges montrant que **la mise en place d'un programme de vaccination permettait de réduire** le nombre de GEA-RV (cas confirmés en laboratoire) de **61,4% (IC 95% : 60,2-62,6)** pour l'une (également reprise dans la revue de Lamberti *et al.*(23)) et de 50% pour l'autre.

Les données de 3 études d'impact réalisées en Europe (Allemagne, Belgique et Royaume-Uni) sont rapportées ci-après.

Allemagne

La vaccination généralisée contre le rotavirus par Rotarix et RotaTeq a été recommandée en Allemagne en 2013 par la commission vaccinale allemande (STIKO). En 2018, Kittel *et al.* (29) ont mis en place une analyse de séries temporelles interrompues afin d'estimer l'impact de cette intervention à partir de données nationales de surveillance (incidence par semaine de 2011 à 2017) et d'hospitalisations (taux mensuels de 2005 à 2015) chez les enfants de moins de 5 ans (CV de 66%). Après la recommandation du STIKO, une réduction de 21,69% (IC 95% : 13,2–30,1) sur l'incidence des cas de GEA-RV a été estimée chez les enfants de moins de 5 ans. Aucun effet graduel n'a été mis en évidence à long terme par

comparaison de l'évolution de la pente des effets sur l'incidence des cas avec -0.2% (IC 95% : -0.1-(-0.3)).

Belgique

Historiquement la Belgique a été l'un des premiers pays à instaurer en Europe la vaccination généralisée contre les rotavirus en 2006. L'étude de Sabbe *et al.* (30) a évalué l'impact de la vaccination de 2007 à 2014, à partir de différentes bases de données de surveillance nationales et régionales (tests confirmés en laboratoires, hospitalisations/décès pour GEA-RV et GEA toutes causes) et des estimations de couverture vaccinale (CV). Les auteurs ont montré que la CV restait stable et haute (79-88%), et que l'impact de la vaccination persistait à la fois sur les hospitalisations pour GEA-RV et sur les cas confirmés. Ainsi, l'incidence moyenne d'hospitalisation pour GEA-RV est passée de 46/ 100 000 personnes-année (41,7-53,5) à 12,3/ 100 000 personnes-année (11,7-12,9) en période post-vaccinale. La plus forte réduction de hospitalisations était observée chez les enfants âgés de 6-11 mois (90%), mais une réduction substantielle était également observée chez les plus âgés. De même chez les enfants âgés de 0 à 2 ans, les cas de rotavirus ont diminué de 79% (IC 95% : 68-89%) en 2008-14 comparativement à la période pré-vaccinale 1999-2006, et de 50%(IC 95% : 14-82%) chez les plus de 10 ans. Il est intéressant de noter dans ce pays que l'âge médian des cas d'infection à rotavirus a été observé (passant de 12 à 17 mois) survenus en période post-vaccinale se décale, et que les pics épidémiques post-vaccinaux semblent se réduire et se décaler dans le temps (de l'hiver vers le printemps).

Royaume-Uni

De même, l'étude récente de Gower *et al.* (31) a évalué si les effets observés **après l'introduction de la vaccination généralisée par Rotarix en 2013 au Royaume-Uni** perduraient avec le temps, en comparant les incidences d'infections par rotavirus sur une période étendue de 2000 à 2018) et d'hospitalisations pour GEA toutes causes (sur la période entre 2007 à 2018) chez les enfants de moins de 5 ans en pré/ post-vaccination. Une réduction annuelle de 69 à 83% des infections à rotavirus était rapportée tous groupes d'âge confondus (IRR= 0.24 (0.24-0.26)) avec une CV à 93 %. Elle était de 77 à 88% chez les enfants de moins de 1 an avec une estimation de 11 386 à 11 633 cas évités annuellement.

4.1.3.2. Efficacité en vie réelle et impact sur les passages aux urgences et/ou hospitalisations pour GEA-RV

Les données d'efficacité en vie réelle de la vaccination sur les passages aux urgences et/ou hospitalisations pour GEA-RV sont synthétisées dans le tableau récapitulatif ci-après (détaillées dans le Tableau 25 en annexe 10). Ces résultats sont à interpréter avec précaution étant donné la forte hétérogénéité des études.

Tableau 3. Tableau récapitulatif des revues évaluant l'efficacité en vie réelle d'un schéma de vaccination contre les rotavirus (Rotarix et/ou RotaTeq) dans la prévention des hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA-RV chez les enfants de moins de 5 ans dans des pays à haut niveau de revenus

Référence	Type d'études	OR ou EV (IC 95%)	Commentaire
Sun et al., 2021 (24)	Rotarix : 5 études cas-témoins RotaTeq : 9 études cas-témoins	Hospitalisations : Rotarix : OR=0.13 (0.07-0.24) RotaTeq : OR=0.19 (0.13-0.26)	Rotarix : forte hétérogénéité (I ² =71,7%) RotaTeq : hétérogénéité modérée (I ² =49,2%)
Hungerford et al., 2017 (26)	Rotarix et/ou RotaTeq : 9 études cas-témoins	Hospitalisations et/ou passages aux urgences : Rotarix et/ou RotaTeq : OR=0.13 (0.09-0.19) Passages aux urgences (2 études, forte hétérogénéité : I ² =78.7%) : OR=0.19 (0.14-0.25)	Cas confirmés par résultats de laboratoire Certaines études financées par des fabricants Pas d'analyse secondaire par type de vaccin
Lamberti et al., 2016 (23)	11 études observationnelles	Hospitalisations : Rotarix et/ou RotaTeq : EV 88.9% (80.9-93.5)	Témoins : enfants du voisinage en bonne santé ou enfants sans GEA ou enfants sans GEA-RV
Willame et al., 2018 (25)	27 études cas-témoins	Hospitalisations et/ou passages aux urgences : Rotarix et/ou RotaTeq : EV 81% (74-86) pour les pays à hauts revenus EV 64% (50-74) pour sévérité élevée, tous types de pays confondus	Études financées par l'un des fabricants Cas confirmés par résultats de laboratoire
Jonesteller et al., 2017 (22)	6 études cas-témoins	Hospitalisations : Rotarix: EV médiane de 80% (étendue 78-86) RotaTeq : EV médiane de 81% (étendue 74-91)	Pas d'analyse poolée
Karafillakis et al., 2015 (28)	8 études observationnelles	Hospitalisations : Rotarix : EV 80% (IC95 77-83) à 98.3% (87.4-99.8) RotaTeq : EV 90% (IC95 81-95) à 97.5% (81.5-99.6) Rotarix et/ou RotaTeq : EV 92.9% (70-98.3) à 95% (63.1-99.3)	Pas d'analyse poolée

→ **Efficacité en vie réelle**

La revue systématique avec méta-analyse de Sun *et al.* de 2021 (24) rassemble les résultats de 121 études (dont 50 études cas-témoins et 14 études de cohorte). Une forte hétérogénéité des études est à souligner. L'efficacité en vie réelle de la vaccination contre les infections à rotavirus dans les pays à hauts revenus a été estimée à partir de cinq études cas-témoins pour Rotarix et de neuf études cas-témoins pour RotaTeq. Les cas étaient désignés comme les enfants ayant une GEA à rotavirus et les témoins correspondaient à des groupes incluant des témoins hospitaliers et communautaires. La proportion d'enfants vaccinés atteignait 40.9% (Rotarix) et 35.7% (RotaTeq) chez les témoins contre 22.5% (Rotarix) et 12.9% (RotaTeq) chez les cas. **La vaccination avec un schéma complet des enfants de moins de 5 ans réduisait significativement le risque d'hospitalisation pour GEA-RV avec un OR=0.131 (IC 95% : 0.071-0.242) pour Rotarix et un OR=0.186 (IC 95% : 0.133-0.260) pour RotaTeq.**

Ces résultats confirment les conclusions de Hungerford *et al.* (26) qui avaient précédemment estimé à partir de neuf études cas-témoins de pays à hauts revenus (dont 3 différentes de la revue de Sun (24)), une **efficacité similaire contre le risque d'hospitalisation et/ou de passage aux urgences pour GEA-RV après un schéma complet avec Rotarix ou RotaTeq (OR=0.13 (IC 95% : 0.09-0.19))**. La prévention des passages aux urgences pour GEA-RV dans les pays à hauts revenus (OR=0.19 (IC 95% : 0.14-0.25)) a été spécifiquement étudiée à partir de trois estimations provenant de deux études américaines incluses dans cette revue.

De façon complémentaire, la revue systématique de Jonesteller *et al.* (22) rapporte une **efficacité en vie réelle de la vaccination du même ordre de grandeur contre le passage aux urgences pour GEA-RV (EV 80% (étendue 78-86) pour Rotarix et EV 81% (étendue 74-91) pour RotaTeq) et contre les hospitalisations pour GEA-RV (EV 88% (étendue 70-95) pour Rotarix et EV 93% (étendue 83-100) pour RotaTeq.**

La revue systématique avec méta-analyse de Willame *et al.* de 2018 (25) financée par le laboratoire GSK regroupe 27 études cas-témoins évaluant l'efficacité en vie réelle de Rotarix uniquement. **A partir de 11 études de pays à hauts revenus, l'efficacité de Rotarix chez les enfants de moins de 5 ans sur la prévention des hospitalisations et/ou des passages aux urgences pour GEA-RV a été évaluée à 81% (IC 95% : 74-86) après un schéma complet.** En stratifiant sur le niveau de sévérité de la GEA selon le score de Vesikari adapté, l'efficacité de 2 doses de Rotarix dans la prévention des hospitalisations et/ou des passages aux urgences était de 64% (IC 95% : 50-74) pour les GEA-RV de sévérité élevée et de 60% (IC 95% : 38-74) pour les GEA-RV de sévérité très élevée, tous types de pays confondus.

→ **Impact**

Les données relatives aux études d'impact sur les hospitalisations et/ou passages aux urgences sont présentées dans le Tableau 23 en annexe 10.

En Europe, l'impact de la mise en place d'un programme de vaccination par Rotarix et/ou RotaTeq sur les hospitalisations pour GEA-RV a été évalué dans la revue systématique de Karafillakis *et al.* (28) à partir de 15 études prospectives ou rétrospectives, dont 4 études autrichiennes, 4 études belges et 3 études finlandaises ayant mis en oeuvre la vaccination universelle (données régionales pour 4 autres études). **Les pays ayant une bonne couverture vaccinale nationale (comprise entre 84% et 97%) ont reporté un impact qui semble plus important dans la réduction des nombres et des taux d'hospitalisations pour GEA-**

RV (réduction de 54% à 88% chez des enfants âgés de moins de 1 an) que les pays avec une moins bonne couverture vaccinale (comprise entre 22% et 58%) (réduction de 25% à 51% chez des enfants âgés de moins de 2 ans). Les auteurs estiment que dans les pays ayant introduit la **vaccination universelle au niveau national, la réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV varie de 65 à 84% chez les enfants éligibles en période post-vaccination.**

En Finlande, le programme national d'immunisation contre les infections à rotavirus par RotaTeq a été mis en place en 2009. En 2017, une étude écologique basée sur des données hospitalières d'un registre national (32) a permis de comparer les incidences de certaines infections de la période pré-vaccination (1999–2005) à la période post-vaccination (2010–2014). Pour tous les critères évalués et notamment ici les hospitalisations pour GEA-RV, ils ont estimé l'incidence par âge comme le nombre de cas divisé par les personnes-années à risque et en ont déduit la réduction globale relative de la maladie dans une population partiellement vaccinée de 2010 à 2014 et dans une population entièrement vaccinée en 2014. La réduction de l'incidence des hospitalisations pour GEA-RV variait de 86,4% (IC 95% : 72.1-94.6) chez les enfants de 4 ans à 94,3% (IC 95% : 91.0-96.7) chez les enfants de moins d'un an, avec une couverture nationale estimée entre 91% et 93%.

L'étude allemande de séries temporelles interrompues par Kittel *et al.* (29) a mis en évidence une réduction de 27.33% (IC 95%:14.9–39.7) des hospitalisations pour GEA-RV (effet immédiat de l'intervention, significatif) Les auteurs concluent que la recommandation du STIKO d'introduire la vaccination contre les rotavirus a été une mesure de santé publique efficace. Aucun effet graduel n'a été mis en évidence à long terme par comparaison de l'évolution de la pente des effets, sur les hospitalisations pour GEA-RV +0.2% (IC 95%: 1.2–(-0.8)) (non significatif). Les auteurs considèrent que la couverture vaccinale d'environ 66% en 2014, soit un tiers des nourrissons allemands non vaccinés, pourrait expliquer l'impact proche de zéro d'un effet à long terme de la vaccination généralisée.

4.1.3.3. Efficacité en vie réelle et impact sur les passages aux urgences et/ou hospitalisations pour GEA toutes causes

Les données rapportées ci-après sont présentées en annexe 10, dans le Tableau 26 pour celles relatives à l'efficacité en vie réelle et dans le Tableau 24 pour celles relatives à l'impact de la vaccination sur les passages aux urgences et/ou hospitalisations pour GEA toutes causes.

➔ **Efficacité vaccinale**

La revue de Lamberti *et al.* (23) a rapporté une étude australienne ayant évalué **l'efficacité de la vaccination contre les rotavirus contre les hospitalisations pour GEA toutes causes à 77,7% (IC 95% : 40.2-91.7) chez les enfants de moins de 5 ans.**

➔ **Impact**

La revue systématique de Karafillakis *et al.* (28) a également estimé l'impact de la mise en place d'une vaccination contre les infections à rotavirus sur les hospitalisations pour GEA toutes causes, d'une part à partir de 2 études finlandaises (CV à 95-97%) où RotaTeq a permis de réduire de 54% les taux annuels d'hospitalisation pour GEA toutes causes chez les enfants de moins d'un an ; d'autre part à partir de 2 études espagnoles (CV à 38 et 46%) où la

réduction rapportée était de 42% suite à l'introduction de Rotarix et RotaTeq pour la même tranche d'âge.

L'étude finlandaise de 2017 (32) a étudié l'impact d'une vaccination généralisée sur les hospitalisations pour GEA toutes causes (CV à 91- 93%). RotaTeq a permis de réduire les incidences de ces hospitalisations de 54,3% (IC 95% : 45.0-62.5) chez les enfants âgés de 4 ans et de 73.7% (IC 95% : 70.7-76.5) chez les enfants âgés de moins d'un an.

L'étude belge de Sabbe (30) a étudié l'impact d'une vaccination généralisée sur les hospitalisations pour GEA toutes causes (CV à 79-88%) et a montré une réduction de 26.9% (IC 95% : 22.1-31.4) (sans précision de l'âge de la population concernée au vue de la base de données utilisée).

L'étude anglaise de Gower *et al.* (31) a quant à elle rapporté sur les 5 années post-vaccinale, une réduction de 12 à 35% des hospitalisations pour GEA toutes causes pour tous les groupes d'âge confondus, et de 25 à 48% chez les enfants de moins de 1 an, avec une estimation de 24 474 à 49 278 hospitalisations évitées annuellement (CV à 93 %).

4.1.3.4. Efficacité en vie réelle et impact sur les consultations en ville pour GEA-RV

Les données rapportées ci-après sont présentées en annexe 10, dans le tableau 28 pour celles relatives à l'efficacité en vie réelle, et dans le tableau 23 pour celles relatives à l'impact de la vaccination sur les consultations en ville pour GEA-RV.

→ **Efficacité vaccinale**

La revue systématique avec méta-analyse de Hungerford *et al.* de 2017 (26) a évalué l'efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus en stratifiant les critères de jugement par sévérité et par niveau économique des pays retenus. Dix-neuf études de pays à hauts revenus et onze études de pays à revenus moyens ont été incluses. **L'efficacité de la vaccination contre les rotavirus a été estimée à partir d'une seule étude américaine à 96% (IC 95% : 76-100) contre les GEA-RV prises en charge en consultations ambulatoires après un schéma complet avec RotaTeq dans les pays à hauts revenus (aucune estimation disponible pour Rotarix).**

En 2015, la revue systématique de Karafillakis (28) a résumé les données d'efficacité de la vaccination contre les infections à rotavirus provenant d'études de pays européens et d'Israël. **Les estimations de l'efficacité en vie réelle d'un schéma complet par Rotarix ou RotaTeq dans la prévention des GEA-RV prises en charge en consultations ambulatoires étaient comprises entre 68% (IC 95% : 61-71) et 75% (IC 95% : 62-93) dans les quatre études incluses dans cette revue de littérature (pas d'analyse poolée).**

→ **Impact**

Concernant l'impact de la vaccination, la revue systématique de Karafillakis (28) rapporte que la mise en place d'un programme de vaccination par RotaTeq en Finlande (couverture vaccinale par RotaTeq supérieure à 95%) a permis de réduire de 79% (IC 95% : 48-91) les consultations en ville pour GEA-RV chez les enfants de moins de 1 an.

4.1.3.5. Efficacité en vie réelle et impact sur les consultations en ville pour GEA toutes causes

Les données rapportées ci-après sont présentées en annexe 10, dans le tableau 28 pour celles relatives à l'efficacité en vie réelle, et dans le Tableau 24 pour celles relatives à l'impact de la vaccination sur les consultations en ville pour GEA toutes causes.

→ **Efficacité en vie réelle**

La revue systématique avec méta-analyse de Hungerford *et al.* (26) s'est également intéressée aux consultations pour GEA toutes causes. **L'efficacité de la vaccination après un schéma complet par Rotarix ou RotaTeq a été estimée à 40% (OR=0.60 (IC 95% : 0.42-0.87)) sur les GEA toutes causes prises en charge en consultations ambulatoires dans les pays à hauts revenus.** Néanmoins, cette estimation a été obtenue à partir de l'analyse poolée de deux études de cohorte très hétérogènes (OR=0.50 (IC 95% : 0.48-0.53) dans une étude israélienne et OR=0.73 (IC 95% : 0.68-0.79) dans une étude américaine, avec $I^2=98.5\%$).

→ **Impact**

La revue systématique de Karafillakis *et al.* (28) a également évalué l'impact de la vaccination contre les rotavirus sur les consultations pour GEA toutes causes. Elle rapporte une étude en Finlande, où suite à la mise en place d'un programme de vaccination par RotaTeq une réduction de 13% (IC 95% : 7-18) des consultations en ville pour GEA toutes causes a été observée chez les enfants de moins de 1 an.

4.1.3.6. Impact sur les infections nosocomiales à rotavirus

Les données relatives à l'impact de la vaccination sur les infections nosocomiales à rotavirus rapportées ci-après sont présentées en annexe 10, dans le Tableau 24.

→ **Impact**

La revue systématique de Karafillakis *et al.* (28) a rapporté les données de trois études européennes évaluant l'impact de la vaccination contre les rotavirus sur les GEA-RV nosocomiales (sans préciser la définition de ces cas propres à chaque étude). **Après la mise en place d'un programme de vaccination contre les rotavirus, une réduction des GEA-RV nosocomiales a été observée. Elle était de 93% chez les enfants autrichiens de 0 à 18 ans (couverture vaccinale 72-74%), de 46% à 76% chez les enfants belges de moins de 5 ans (couverture vaccinale 85-90%) et de 28 ou 38% chez les enfants allemands de moins de 6 mois selon la région considérée (couverture vaccinale 22 et 58%).**

En 2016, l'étude de Prelog *et al.* (33) a évalué les effets de la vaccination contre les rotavirus en Autriche, notamment contre les infections nosocomiales à rotavirus, définies par trois critères : un résultat positif au rotavirus confirmé par un examen de laboratoire, un début des symptômes au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital et un diagnostic d'entrée différent d'une gastroentérite. Les auteurs ont ainsi comparé les nombres d'infections nosocomiales à rotavirus avant la vaccination par Rotarix et RotaTeq (de janvier 2002 à juin 2007) et après la vaccination (de juillet 2007 à décembre 2012), à partir de données de surveillance sentinelle combinées aux données d'une cohorte hospitalière déjà analysée. La couverture vaccinale dans le pays a été estimée à 85%. Ainsi, en considérant toutes les classes d'âge d'enfants (≤ 42 jours à 18 ans), le nombre d'infections nosocomiales à rotavirus a été réduit de 54%,

passant de 485 cas en période pré-vaccination à 264 cas en période post-vaccination. Cette réduction était la plus importante chez les enfants de moins de 1 an qui représentaient 45,4% (220/485) des infections nosocomiales à rotavirus en période pré-vaccination puis 18,9% (50/264) en période post-vaccination. A noter cependant que dans les analyses de séries temporelles interrompues, la vaccination était associée à une réduction des infections communautaires mais pas des infections nosocomiales. Les auteurs soulignaient que les infections nosocomiales ne suivaient pas les cycles saisonniers et que certaines tranches d'âge sont particulièrement à risque (OR=3.8 (IC 95% : 3.7–3.9) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans).

Forrest *et al.* (34) ont réalisé une étude rétrospective similaire dans une région d'Ecosse. Les cas étaient définis par un résultat positif au rotavirus confirmé par un laboratoire et un début des symptômes au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital ou dans les trois jours suivant la sortie. La couverture vaccinale a été évaluée à 93-94% après l'introduction de Rotarix dans le pays. Chez les enfants de moins de 13 ans, le nombre d'infections nosocomiales à rotavirus a été réduit de 95,7% (IC 95% : 73.5–99.5) : 23 cas en période pré-vaccination (07/2012-06/2013) et 1 cas en période post-vaccination (07/2013-06/2015).

En Allemagne, le même type d'étude nationale avant/après a été réalisé en 2020 par Marquis *et al.* (35). La couverture vaccinale dans le pays n'a pas cessé d'augmenter depuis la recommandation de vaccination en routine par Rotarix ou RotaTeq en 2013 : 59% en 2014 et 80% en 2018. La réduction des taux d'incidence d'infection nosocomiale à rotavirus a été évaluée à 70% (IC 95% : 69-70) chez les enfants de moins de 5 ans. Les rapports de taux d'incidence estimés par une régression de Poisson étaient de 219/100 000 cas en période pré-vaccination (de la semaine 40 de 2005 à la semaine 39 de 2007) et de 66/100 000 cas en période post-vaccination (de la semaine 40 de 2013 à la semaine 39 de 2018).

4.1.3.7. Autres études d'intérêt

Durée de protection en vie réelle

Les données des études rapportées ci-après sont synthétisées dans le Tableau 27 en annexe 10.

Pour rappel, selon les schémas de vaccination prévus par l'AMM, les nourrissons doivent avoir effectué leur deuxième dose par Rotarix au sixième mois (24 semaines) ou leur troisième dose par RotaTeq au huitième mois (32 semaines). De ce fait, il est considéré que tous les nourrissons auront été vaccinés avec un schéma complet avant la fin de leur première année. Ainsi, l'évaluation de l'efficacité vaccinale selon les classes d'âge permet de déterminer la durée de protection en vie réelle de la vaccination contre les infections à rotavirus (pour des enfants âgés jusqu'à 5 ans).

Dans la méta-analyse d'études cas-témoins réalisée par Sun *et al.* (24), les auteurs ont rapporté une protection similaire chez les enfants âgés de moins de 12 mois ou de plus de 12 mois, que ce soit avec Rotarix (<12 mois : OR=0.312 (IC 95% : 0.211-0.461) ; ≥12 mois : OR=0.352 (IC 95% : 0.245-0.504)) ou avec RotaTeq (<12 mois : OR=0.299 (IC 95% : 0.171-0.523) ; ≥12 mois : OR=0.356 (IC 95% : 0.164-0.771)) dans la prévention des GEA-RV après un schéma complet.

Ces résultats rejoignent ceux de Burnett *et al.* (27) et de Hungerford *et al.* (26) où les estimations de l'efficacité en vie réelle contre les hospitalisations et/ou passages aux urgences

pour GEA-RV sont très similaires pour toutes les tranches d'âge dans les pays à revenus élevés.

Cependant, dans la revue de Willame *et al.* (25), l'analyse stratifiée par groupes d'âge a montré des estimations ponctuelles de l'efficacité en vie réelle à 2 doses de Rotarix qui semblaient plus élevées pour les hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA-RV chez les enfants âgés de moins d'un an (EV 70% (IC 95% : 60-77)) que chez les enfants âgés de plus d'un an et jusqu'à 5 ans (EV 58% (IC 95% : 39-71)), sans différence significative.

L'étude de Karafillakis *et al.* (28) s'est également intéressée à la durée de protection de la vaccination contre les GEA-RV prises en charge en consultations ambulatoires. A partir d'une étude allemande, **l'efficacité de Rotarix ou RotaTeq a été retrouvée meilleure chez les enfants plus jeunes (EV 74% (IC 95% : 69-78)) que chez les enfants plus âgés (EV 57% (IC 95% : 45-65))**, sans que les classes d'âge soient toutefois précisées.

En ce qui concerne les GEA-RV toutes sévérités, la revue de Karafillakis *et al.* (28) rapporte une étude espagnole, où une différence significative (p=0.0495) a été mise en évidence pour l'efficacité vaccinale rapportée chez les enfants de moins de 24 mois (EV 80% (IC 95% : 70-86)) comparativement à celle rapportée chez les enfants âgés de 24 mois et plus (EV 61% (IC 95% : 0-84)).

Aspect socio-économique

Alors qu'il a été montré que l'incidence des GEA-RV et leur gravité (en terme de mortalité) dans le monde étaient inversement proportionnels aux niveaux de revenus des pays (36), peu de travaux ont évalué l'incidence des GEA-RV et leur gravité selon le niveau socio-économique des populations au sein de pays à haut niveau de revenus. Une méta-analyse (37) menée à partir de données qualitatives relatives aux facteurs de risques, au diagnostic, à la prise en charge et aux conséquences des GEA en Angleterre concluait en effet qu'il existait peu d'études sur ce thème, et aucune concernant le statut socio-économique des cas. Une étude rétrospective réalisée en Angleterre et publiée en 2011 (38), retrouvait cependant une corrélation entre le nombre d'admissions à l'hôpital pour GEA toutes causes et le taux de précarité (mesuré selon l'indice de privation anglais multicritères de 2007).

→ Efficacité en vie réelle

Seule une revue s'est intéressée à l'aspect socio-économique dans l'efficacité en vie réelle de la vaccination contre les infections à rotavirus. Karafillakis *et al.*(28) ont rapporté les données d'une étude israélienne, dans laquelle **les enfants avec un niveau socio-économique élevé présentaient une efficacité en vie réelle dans la prévention des consultations pour GEA-RV par Rotarix ou RotaTeq meilleure que les enfants avec un plus faible niveau socio-économique (EV 55.8% (IC 95% : 52-59.5) vs EV 33.6% (IC 95% : 27.7-39.3)).**

Parmi les études ayant évalué l'impact de la vaccination, deux études canadiennes (39, 40) et une étude anglaise (41) ont été tout particulièrement retenues car elles ont stratifié leurs analyses en fonction du statut socio-économique de la population.

→ Impact

L'étude de cohorte rétrospective de Wilson *et al.* menée en Ontario au Canada et publiée en 2019 (39) a comparé le fardeau des GEA sur le système de santé avant et après l'introduction de la vaccination en 2011 (cf. Tableau 4 ci-après). Une réduction de 76% (IC 95% : 72-80) des hospitalisations pour GEA-RV et de 68 % (IC 95% : 50-79) des consultations aux urgences

ont été observées chez les enfants âgés de moins de 5 ans après introduction de la vaccination. Avant l'introduction de la vaccination, il y avait 33% d'hospitalisations en plus chez les enfants issus des secteurs les plus défavorisés par rapport aux secteurs les moins défavorisés (un index de marginalisation Ontario-2006 a permis d'assigner une aire géographique selon 5 niveaux de défavorisation) avec $RR=1,33$ (IC 95% : 1,17-1,52). Après introduction de la vaccination, cette différence n'était plus observée : le rapport des taux d'hospitalisations chez les plus défavorisés par rapport aux moins défavorisés était de 0,95 (IC 95% : 0,69–1,32). Un effet similaire a été observé sur les hospitalisations toutes causes, bien que les différences restaient importantes entre les quintiles les plus favorisés et les plus défavorisés.

Les analyses stratifiées en fonction du statut socio-économique réalisées dans l'étude de Gosselin *et al.* (40) menée au Québec, ont montré également une plus faible efficacité contre les formes graves de GEA-RV (et donc de plus hauts taux d'hospitalisation pour GEA-RV) dans les sous-groupes d'enfants les plus défavorisés (30% vs 78% chez les non vaccinés avec $p=0,027$ si on considère le niveau de revenus, mais non significatif selon les taux de chômage ou de parents isolés).

Au Royaume-Uni, l'étude réalisée par Hungerford *et al.* (41) à partir de séries chronologiques interrompues a montré qu'avant l'introduction de la vaccination, le risque d'hospitalisation pour GEA toutes causes était 57 fois plus élevé chez les plus défavorisés comparativement aux moins défavorisés ($IRR= 1,57$; IC 95% : 1,51–1,64 ; $p<0,001$) (selon un index de défavorisation multicritères associé à une aire de résidence). Après stratification en fonction de l'âge, le risque était également plus élevé chez les enfants de moins de 12 mois et de 12-23 mois les plus défavorisés (respectivement $IRR = 1,31$; IC 95% : 1,16–1,47 et $IRR= 1,15$; IC 95% : 1,01–1,31) . Après son introduction, l'impact de la vaccination était plus important chez les plus défavorisés par rapport aux moins défavorisés et ce, malgré une couverture vaccinale plus faible (respectivement 84,9% vs 90,2% pour un schéma complet par Rotarix en 2015). Une estimation du nombre d'hospitalisations potentiellement évitées suite à la vaccination a montré que chez les enfants de moins de 12 mois, 28 hospitalisations en 2014/2015 et 26 en 2015/2016 auraient été évitées pour les 1 000 premières doses de vaccin rotavirus administrés chez les populations les plus défavorisés vs respectivement 15 et 13 chez les moins défavorisés. Pour une couverture vaccinale cible de 95% selon l'OMS, 10 811 hospitalisations pour GEA toutes causes auraient été évitées chez les moins de 12 mois avec 41% (4 395; IC 95% : 3 898–4 925) chez les plus défavorisés (cf. Tableau 5 ci-après).

En conclusion, l'ensemble de ces résultats suggère un impact plus important de la vaccination contre le rotavirus chez les populations les plus défavorisées par rapport aux moins défavorisées en termes de fardeau des GEA-RV et GEA toutes causes.

Tableau 4. Ratio ajustés relatifs aux hospitalisations avant /après vaccination chez des enfants de moins de 5 ans, selon leur statut socio-économique

Auteurs, année, référence, pays	Type d'études, méthode	Population, selon indicateur du statut socio-économique	Vaccin (couverture vaccinale)	Hospitalisation pour GEA-RV RR (IC 95%)	
				Avant vaccination (période)	Après vaccination (période)
Wilson <i>et al.</i>, 2019 (39) Canada	Cohorte rétrospective	Enfants <5 ans, Index de marginalisation Ontario-2006	Rotarix (84,2%)	(Août 2005-juillet 2011)	(Août 2011-mars 2016)
		1 (moins défavorisé)		Référence	Référence
		2		1,04 (0,90-1,20)	0,83 (0,58-1,18)
		3		1,17 (1,01-1,35)	0,98 (0,70-1,38)
		4		1,14 (0,98-1,31)	0,85 (0,60-1,21)
5 (plus défavorisé)	1,33 (1,17-1,52)	0,95 (0,69-1,32)			

Tableau 5. Estimation du nombre d'hospitalisations pour GEA toutes causes évitées chez des enfants de moins de 12 mois en 2015-16 (pour une couverture vaccinale cible de 95%)

Auteurs, année, référence, pays	Type d'études, méthode	Population, selon indicateur du statut socio-économique	Nombre d'hospitalisation pour GEA toutes causes évitées (IC 95%)
Hungerford <i>et al.</i> , 2016 (42) Royaume-Uni	Séries chronologiques interrompues	Enfants <5 ans	
		Indice anglais de privation multicritères (IMD) de 2015	
		4/5 (moins défavorisé)	2 634 (2 156 -3 147)
		3	1 597 (1 292-1 924)
		2	2 185 (1 795-2 603)
		1 (plus défavorisé)	4 395 (3 898-4 925)
		Total	10 811

4.1.3.8. Efficacité vaccinale croisée selon les souches de rotavirus

Pour rappel, les essais cliniques réalisés en Amérique et en Europe (43, 44) ont permis de démontrer une protection croisée contre les 5 souches les plus courantes G1P[8], G2P[4], G3P[8] G4P[8] et G9P[8] (représentant plus de 90% des souches circulant en France (cf. supra) induite par les deux vaccins (également contre G8P[4] et G12P[6] pour Rotarix et contre G12P[8] pour RotaTeq) (cf. Annexes 8 et 9). A noter un manque de significativité pour G2/ Rotarix (pour GEA-RV sévères ou non), pour G3 et G4/ RotaTeq (pour GEA-RV) avec un nombre insuffisant de cas dans ces essais contrôlés randomisés.

Ces résultats ont fait l'objet d'une mise à jour des RCP (voir données d'efficacité dans la section « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques »).

Concernant la mise à jour des données d'efficacité croisée selon les souches de rotavirus, seule une méta-analyse (45) a été retenue, ainsi qu'une étude américaine (46) rapportant des efficacités spécifiquement contre des combinaisons génotypiques émergentes en France (cf. supra).

Méta-analyse

L'évaluation de l'efficacité en vie réelle de Rotarix et RotaTeq contre les souches homotypiques (antigènes de types G et P identiques aux vaccins) et hétérotypiques (antigènes de types G et P différentes des vaccins) totales ou partielles, avait été réalisée dans la méta-analyse de Leshem *et al.* publiée en 2014 (47) qui a été mise à jour par Cates *et al.* (45) : 12 études ont été reprises et 19 études postérieures à 2014 ont été incluses. Il s'agissait d'études cas-témoins publiées de 2006 à 2020, réalisées chez des enfants âgés de moins de 5 ans, et menées dans des pays à haut (n=12), moyen (n=17) et bas (n=2) revenus¹⁵, avec un nombre total de 27 293 participants (5 219 cas et 22 207 témoins). **Dans les pays à hauts revenus, l'EV de Rotarix était globalement inférieure de 10% pour les souches partiellement (p=0,04) ou totalement hétérotypiques (p=0,01) comparativement aux souches homotypiques** (avec une EV homotypique de 90% (IC 95% : 82–94)); une EV partiellement hétérotypique de 79% (IC 95% : 71–85) ; une EV totalement hétérotypique de 80% (IC 95% : 65–88)(cf. Tableau 6 ci-après). Dans les pays à revenus moyens, l'EV de Rotarix était inférieure de 14 à 16 % pour les souches totalement (p = 0,04) ou partiellement hétérotypiques (p = 0,06) comparativement aux souches homotypiques (EV homotypique de 81% (IC 95% : 69–88) ; EV partiellement hétérotypique de 67% (IC 95% : 54–76) ; EV totalement hétérotypique de 65%(IC 95% : 51–75). **Ces différences étaient moins prononcées avec RotaTeq principalement pour les pays à hauts revenus (avec une EV de 88% (IC 95% : 84–92; n = 11) et 82% (IC 95% : 76–87; n = 10) respectivement contre les souches homotypiques ou partiellement hétérotypique** (cf. Tableau 7 ci-après). Dans les pays à moyens revenus, l'EV était de 55% (IC 95% : 24–74; n = 3) et de 52% (IC 95% : 23–70; n = 3) contre les souches complètement et partiellement homotypique. Ainsi l'EV de Rotarix et de RotaTeq varie en fonction du niveau de revenu du pays, et reste plus faible contre les génotypes totalement hétérotypiques. Au-delà des biais inhérents aux études cas-témoins, il faut noter que les méthodes d'ajustement et le choix des facteurs de confusion variaient d'une étude à

¹⁵ Classification appréciée selon celle des banques mondiales

l'autre. L'hétérogénéité statistique estimée était de 35% (I²). Les analyses de sensibilité confirmait toutefois ces résultats.

Focus sur les souches G12P[8] et G3P[8], combinaisons génotypiques d'importance significative en France

Les résultats d'une étude cas-contrôle réalisée aux Etats-Unis et publiée en 2015 (46) apportent des données en vie réelle supplémentaires sur l'efficacité de Rotarix et RotaTeq quant à la prévention des hospitalisations et consultations aux urgences pour GEA-RV causées spécifiquement par les souches G3P[8] et G12P[8]. Le recueil des données était réalisé à partir d'un réseau de surveillance comprenant 7 hôpitaux au cours des saisons 2012 et 2013. Ces deux souches étaient prédominantes sur la période de l'étude, représentant respectivement 69,1% et 18,9% du total des souches analysées pour G12P[8] et G3P[8]. **L'efficacité observée pour Rotarix sur la souche G12P[8] était de 82%** (IC 95% : 66-91 ; cas/contrôles : 50/735) **et de 88%** (IC 95% : 70-95 ; cas/contrôles : 24/735) **sur la souche G3P[8]. L'efficacité observée pour RotaTeq sur la souche G12P[8] était de 78%** (IC 95% : 71-84 ; cas/contrôles : 249/2 117) **et de 80%** (IC 95% : 64-89 ; cas/contrôles : 58/2 117) **sur la souche G3P[8].**

Tableau 6. Efficacité en vie réelle du vaccin Rotarix contre différentes souches génotypiques dans les pays à hauts revenus (d'après Catès *et al.*, 2021) (45)

Type de souches (n= nombre d'études)	Efficacité de Rotarix [95% IC]
Homotypique G1P[8] (n=5)	90% [82-94]
Partiellement hétérotypique G3P[8] (n=4), G4P[8] (n=1), G12P[8] (n=2) G9P[8] (n=2), G8P[8] (n=1)	79% [71-85]
Totalement hétérotypique G2P[4] (n=5)	80% [65-88]

Tableau 7. Efficacité en vie réelle du vaccin RotaTeq contre différentes souches génotypiques dans les pays à hauts revenus (d'après Catès *et al.*, 2021) (45)

Type de souches	Efficacité de RotaTeq (IC 95%) (n=nombre d'études)
Homotypique G1P[8] (n=7), G3P[8] (n=4)	88% (84-92)
Partiellement homotypique G2P[4] (n=5), G12P[8] (n=3), G9P[8] (n=2)	82% (76-87)

4.1.4. Impact de la vaccination sur les génotypes circulants

Le diagramme de sélection des études concernant ce chapitre est décrit en annexe 6.

Les études ayant évalué l'impact de la vaccination sur les génotypes circulants comparent des périodes avant/après introduction de la vaccination contre les rotavirus chez les nourrissons. Pour l'Europe, ont été retenues une revue ayant ciblé spécifiquement l'impact de la vaccination sur le génotype G2P[4] (48), une étude anglaise (49), une étude finlandaise (50), ainsi que les données des rapports du réseau EuroRotaNet pour 2019-20. Une étude australienne et 2 études américaines ont également été rapportées.

En Europe

L'étude de Hungerford *et al.* publiée en 2019 (49) a évalué l'impact sur les génotypes circulants 3 ans après l'introduction de la vaccination (uniquement Rotarix en Juillet 2013) **au Royaume-Uni**. Une régression logistique multinomiale et multivariable ajustant sur l'année, la saison et l'âge a été utilisée pour quantifier leur prévalence sur la période post-vaccinale. Les échantillons (n= 8 044) analysés par EuroRotaNet et Public Health England entre septembre 2006 et Août 2016 ont montré que la souche G1P[8] était prédominante avant vaccination (55% des 5 407 échantillons analysés en période pré-vaccinale entre septembre 2006 et août 2013), avec une prévalence variant de 39% (411 /1 057) à 74% (527 /709) par an. **Suite à l'introduction de la vaccination, dans un contexte de très bonne CV (94%), la prévalence de la souche G1P[8] a diminué progressivement chaque saison épidémique** (représentant une part de 35% en 2013-14, 231 /654; puis de 12% en 2014-15, 154 /1 257; et de 5% en 2015-16, 34 /726) **alors que la diversité d'autres génotypes augmentait significativement chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, au profit notamment de la souche G2P[4]** (prédominant avec 26% des 2 637 échantillons analysés de septembre 2013 à août 2016, vs 16% pour la souche G1P[8] pour la même période) (cf. Tableau 8 ci-après).

La revue de la littérature réalisée par le laboratoire GSK en 2020 (48) s'est focalisée sur les pays vaccinant avec Rotarix ou mixant les 2 vaccins dans le but de mieux suivre l'évolution des génotypes et d'identifier d'autres facteurs impactant spécifiquement l'épidémiologie de la souche G2P[4]. Les données de surveillance de l'Europe depuis 2007 montre un schéma cyclique de (ré)occurrence des souches circulantes de rotavirus : des fluctuations dans la prévalence des génotypes ont continué à être observées dans cinq pays européens ayant introduit la vaccination (l'Autriche, la Belgique, la Finlande, l'Allemagne et le Royaume-Uni (cf supra)). Une prédominance de la souche G2P[4] a été également observée **en Belgique** immédiatement après le lancement du programme national de vaccination (en 2007), dans tous les groupes d'âge, dans un contexte de CV élevée avec Rotarix exclusivement (>80%). Après une augmentation soutenue de sa prévalence au cours des saisons 2010-11 et 2012-13, elle a brusquement chuté au cours des 2 saisons suivantes, pour de nouveau atteindre un pic en 2016-17, puis chuter encore au cours de la saison 2017-18. **En Finlande**, où RotaTeq est utilisé quasi exclusivement depuis 2009, une augmentation de la prévalence de G2P[4] a été également observée à partir de la saison 2012-13, parallèlement à une augmentation de la souche G12P[8] (cf. infra). **En Allemagne**, à partir de 2013, date de l'introduction de la vaccination, G2P[4] restait le génotype le plus présent suivis des génotypes G3P[8] et G9P[8], alors que G1P[8] chutait en post-vaccination. Ces dernières observations restent cependant difficiles à interpréter dans un contexte allemand de vaccination conjointe par les 2 vaccins dont les CV respectives ne sont pas connues (mais globalement élevées).

Les données de l'étude de Hemming-Harlow *et al.* (50) réalisée **en Finlande**, confirme une variation des génotypes sauvages en post-vaccination sur une période couvrant 4 saisons (de 2009-10 à 2012-13), mais avec un nombre d'échantillons limité (entre 129 et 162 échantillons/saison). La majorité des cas de GEA-RV après la première saison post-vaccinale était dû au génotype G4P[8] (71%) ; G1P[8] était prédominant en seconde et troisième saison post-vaccinale (respectivement 57% et 67%), alors qu'en quatrième saison (2012-13) aucune dominance semblait s'établir entre G3P[8] (38%), G1P[8] (33%), G2P[4] (23%), G4P[8] (5%) et avec l'émergence de G12P[8] (5%). Ces observations sont à mettre en lien avec une diminution régulière des hospitalisations pour GEA-RV observées les 3 premières saisons post-vaccination, mais pas lors de la quatrième saison malgré une CV très haute (>95%), signifiant que les rotavirus continuaient de circuler. Sur l'ensemble de ces saisons, parmi les 170 cas d'enfants détectés positifs pour une souche sauvage de rotavirus, 16 étaient vaccinés (13 avec RotaTeq et 3 avec Rotarix) et étaient infectés avec les génotypes G1P[8] (n = 6), G4P[8] (n = 4), G3P[8] (n = 2), G2P[4] (n = 2), G9P[8] (n = 1), ou G12P[8] (n = 1). Les auteurs concluent cependant qu'il est peu probable que la vaccination soit à l'origine des variations saisonnières observées.

Rapports annuels d'EuroRotaNet pour 2019 et 2020

En Europe, les rotavirus provoquent des pics épidémiques de gastroentérite durant les saisons hivernales entre décembre et mai. Toutefois, une transmission soutenue est observée tout au long de l'année et des variations saisonnières sont observées. Il est rare d'établir la cause virale d'un cas de diarrhée hospitalisé, car la prise en charge de la déshydratation du patient n'est pas influencée par l'agent pathogène identifié. Par conséquent, pour assurer le génotypage d'un échantillon statistiquement valable et représentatif au sein de l'Union Européenne (UE), le réseau européen de surveillance du rotavirus (EuroRotaNet)¹⁶ a été créé (cf. supra) pour prélever et géotyper des échantillons de matières fécales d'enfants européens. Ce réseau est soutenu par les producteurs de vaccins ROTARIX et ROTATEQ, afin de satisfaire au Plan de Gestion des Risques (PGR) exigeant de surveiller le remplacement possible des souches circulantes induit par la pression vaccinale. Les participants au réseau sont principalement des instituts de santé publique et des universités dans treize États membres de l'UE en 2020.

Les données présentées ci-après sont tirées des rapports annuels d'EuroRotaNet pour 2019 et 2020 (4).

En 2020, les mesures prises au cours de la pandémie de Covid-19 (confinement, gestes barrières) ont eu pour conséquence de réduire les infections à rotavirus : seulement 1 352 échantillons ont été analysés comparativement à une moyenne de 5 657 échantillons par an pour les 13 saisons précédentes.

En 2019-20, 9 génotypes ont circulé avec une prévalence $\geq 1\%$: G1P[8], G2P[4], G9P[8], G3P[8], G12P[8], G8P[8], G3P[4], G8P[14] et G9P[4]. **La diversité des génotypes variait selon les pays mais le génotype G3P[8] était le plus prévalent, détecté dans 22% des échantillons (n=274/1 236).** La dominance d'un seul type de souche a été plus rare ces dernières années et il y a eu une augmentation de la proportion relative de génotypes moins

¹⁶ www.eurorotnet.net

communs. En effet, en 2018-19 aucun génotype dominait globalement sur les pays participant au réseau européen et la souche dominante variait selon pays (G3P[8], G9P[8] and G2P[4] étaient détectés dans des proportions similaires avec respectivement 25%, 22% et 19 %).

Jusqu'en 2015-16, les rotavirus G1P[8] étaient les plus prévalents année après année, atteignant entre 31% (en 2014-15) et 62% (en 2007-08). **En 2019-20, la proportion des souches G1P[8] restait faible et celle-ci n'était identifiée que dans 10% des échantillons (n=122/1 236). Cette proportion reste stable (entre 8 et 11%) sur les dernières saisons depuis 2016-17.**

Les génotypes des souches de rotavirus émergentes ou réémergentes en Europe entre 2006 et 2019 incluent G8P[8], G8P[4], G12P[8], G9P[4] et celui de la souche « equine-like » G3P[8]. Au cours des 13 dernières années, G3P[8] et G12P[8] se sont bien implantés dans les pays du réseau EuroRotaNet. Ainsi en 2019-20, la souche G12P[8] restait dominante en Italie (42%), alors qu'**en France la souche G3P[8] était prépondérante (50%)**. Aucune nouvelle souche émergente n'était détectée en nombre significatif.

Les rapports 2019 et 2020 du réseau EuroRotaNet¹⁷ (4) concluent qu'il n'y a aucune preuve à ce jour permettant de montrer que la pression d'une vaccination de masse conduirait à l'émergence d'une souche qui échapperait à l'immunité induite par les vaccins. Les différences dans la distribution relative des souches sur un pays ayant introduit la vaccination doivent s'interpréter dans un contexte d'évolution naturelle observée en association avec l'âge et la saisonnalité dans les pays, avant l'introduction d'un vaccin contre les rotavirus voire sans vaccination.

Il est à noter que le statut vaccinal des échantillons transmis est très peu documenté et ne permet de tirer aucune conclusion.

Il faut également souligner qu'au Royaume-Uni, un certain nombre de souches dérivées du vaccin ont été détectées chaque année, après vaccination chez des nourrissons âgés de moins de 6 mois (il existe une excrétion possible de la souche vaccinale après la vaccination).

En Australie

L'introduction de vaccins différents selon les états australiens offre l'opportunité unique d'observer l'impact de l'introduction de Rotarix et de RotaTeq en 2007 sur la diversité des génotypes et de comparer leur circulation selon les états dans un même pays. L'étude de Roczo-Farkas *et al.* (51) a décrit la distribution et la diversité des génotypes de rotavirus avant (9 301 échantillons entre 1995-2006) et après l'introduction de la vaccination au programme national australien (3 750 échantillons entre 2007-2015), sur au total 13 051 échantillons d'enfants âgés de moins de 5 ans, hospitalisés pour GEA (cf. Tableau 8 ci-après). Alors qu'aucune souche prédominait dans les 5 premières années suivant l'introduction de la vaccination, entre 2012 et 2015, la souche G12P[8] est devenue dominante dans les états vaccinant avec RotaTeq (sur 30,5% des souches analysées, 665 /2 179) mais pas dans ceux vaccinant avec Rotarix (où elle représentait seulement 1,1% des souches analysées, 18 /1 571). Au contraire, G2P[4] était plus représentée dans les états vaccinant avec Rotarix comparativement aux

¹⁷ www.eurorotnet.net

états vaccinant avec RotaTeq (26,7% (419 /1 571) versus 16,6% (361 /2 179)). La souche « equine-like » G3P[8] était également fréquemment détectée pendant 3 années consécutives dans les échantillons des états vaccinant avec Rotarix (avec 83% (117/141) en 2013 ; 23,1% (24/104) en 2014, et 49,7% (74/149) en 2015). G3P[8] et G9P[8] étaient identifiées plus fréquemment dans les états utilisant Rotarix (G3P[8], 13,7% (215/1 571);G9P[8], 11,8% (185/1 571)) comparativement aux états utilisant RotaTeq (G3P[8], 5,9% (128/2 179); G9P[8], 1,9% (41/2 179)). Après 2015, les proportions de ces génotypes ont continué de fluctuer au regard du vaccin utilisé, avec cependant une augmentation de la souche « equine-like » G3P[8] globalement sur tout le pays.

Ces données suggèreraient donc que les génotypes de rotavirus circulants chez les enfants âgés de moins de 5 ans et hospitalisés pour GEA sont plus diversifiés après l'introduction de la vaccination et que leur distribution peut varier selon le vaccin utilisé.

Aux Etats-Unis

La surveillance prospective réalisée dans le cadre du *New Vaccine Surveillance Network* (NVSN) mis en place tout d'abord dans 3 états américains (Rochester, New York ; Cincinnati, Ohio et Nashville, Tennessee) (52) a permis de comparer sur le long terme l'épidémiologie des rotavirus avant (2006-2007) et après l'introduction de la vaccination contre les rotavirus (2008-2016) chez des enfants de moins de 3 ans, hospitalisés (n=2 187) ou admis aux urgences (n=4 767) pour GEA. Alors que la souche G1P[8] était prédominante (63%) avant vaccination, elle ne représentait plus qu'une faible proportion (7%) après vaccination ($p < 0,001$). La souche G2P[4] était restée stable (8%-14%) sur les 2 périodes étudiées, alors que la souche G3P[8] a augmenté significativement de 1 à 25% ($p < 0,0001$) et était prédominante au cours des saisons 2008 et 2011. De même la souche G12P[8] a également augmenté significativement de 17% à 40% ($p < 0,0001$) et était prédominante durant les saisons de 2012 à 2016. Il faut souligner que la CV a augmenté progressivement de 51% en 2008, 81% en 2010 à 93% en 2016. Aucune différence significative n'était mise en évidence selon le type de vaccin sur les données ajustées selon la saison et l'état.

Pour mieux comprendre la prédominance récente des rotavirus G12P[8] aux États-Unis, Ogden *et al.* (53) ont évalué 142 séquences du génome du rotavirus et les métadonnées associées de 151 échantillons cliniques prélevés à Nashville, de 2011 à 2013 par le biais du NVSN. La majorité des génomes séquencés des spécimens provenaient de rotavirus G12P[8], souche prédominante dès 2012 aux États-Unis. Les analyses phylogénétiques des séquences G12 et de leurs sources géographiques ont fourni des preuves de multiples introductions distinctes de gènes issus des autres souches G1P[8] et G3P[8] qui ont circulé localement ces dernières années (dans la plupart des cas, les souches G12P[8] ont acquis de nouvelles combinaisons d'allèles VP1 et VP6 dans leurs constellations). L'étude rapporte que 51% (68/134) des enfants infectés par les souches G12P[8] étaient pourtant complètement vaccinés, suggérant une pression sélective sur les souches homologues, qui favoriserait la circulation de souches hétérologues. Les auteurs soulignent cependant que les avantages sélectifs de certains gènes sont encore peu compris.

Tableau 8. Nombre d'échantillons positifs aux rotavirus, selon leur génotype en période pré/post-vaccinale

Auteurs, Année, pays	Génotypes	n (%)	
		Période pré-vaccinale	Période post-vaccinale
Hungerford, 2019, Royaume-Uni (42)		Sept. 2006 – Août 2013 (N = 5 407)	Sept. 2013 – Août 2016 (N= 2 637)
	G1P[8]	2 987 (55%)	419 (16%)
	G2P[4]	397 (7%)	698 (26%)
	G3P[8]	527 (10%)	352 (14%)
	G4P[8]	368 (7%)	177 (7%)
	G8P[4]	118 (2%)	2 (0)
	G9P[8]	597 (11%)	371 (14 %)
	G12P[8]	122 (2%)	278 (11%)
	G1P[8]-DV	0	215 (8%)
	Autres	91 (2%)	65 (2%)
	Non typables	200 (4%)	57 (2%)
Roczo-Farkas, 2018, Australie (51)		1995 – 2006 (N=9 301)	2007 – 2015 (N=3 750)
	G1P[8]	4 966 (53,4%)	983 (26,2%)
	G2P[4]	434 (4,7%)	780 (20,8%)
	G3P[8]	599 (6,4%)	312 (8,3%)
	G4P[8]	366 (3,9%)	64 (1,7%)
	G9P[8]	1 349 (14,5%)	226 (6%)
	G12P[8]	-	683 (18,2%)
	G3P[8] equine-like	-	343 (9,1%)
	Total	7 714 (82,9%)	2 365 (63%)

DV : dérivé de la souche vaccinale

4.1.5. Efficacité indirecte en vie réelle : notion d'immunité de groupe

Dans les pays où la vaccination rotavirus est recommandée, une protection indirecte du vaccin dite « immunité de groupe » est observée, avec une diminution du nombre de cas de GEA (liées aux rotavirus ou toutes causes) dans les populations non vaccinées.

La mise à jour des données de ce chapitre a fait l'objet d'une recherche documentaire complémentaire : sur les 37 références identifiées depuis 2015, ont été retenues 2 méta-analyses récentes (54, 55) ayant quantifié l'efficacité indirecte de la vaccination en vie réelle chez des enfants non vaccinés, éligibles ou non à la vaccination, ainsi qu'une étude postérieure à ces méta-analyses (56).

Trois études d'impact ont été rapportées car elles mentionnaient spécifiquement des données comparatives d'effet indirect chez des enfants de moins de 42 jours (33), ou chez des adultes (35, 57).

Méta-analyses

Celle de Rosettie (54) publiée en 2018 a retenu 14 études répondant aux critères d'inclusion (études rapportant une incidence d'hospitalisation pour infection à rotavirus chez des enfants non vaccinés âgés de moins de 5 ans dans une population avec ou sans CV documentée par l'un des 2 vaccins), dont 10 étaient menées dans des pays à hauts revenus. Neuf études évaluaient cet effet indirect chez les enfants non éligibles à la vaccination, trois études chez des enfants éligibles non vaccinés et 2 études prenaient en compte ces 2 types de population. La CV partielle (au moins une dose) était de 70 % dans la plupart des études, mais pouvait varier de 35% à 89,6% (une CV complète n'était rapportée que dans 3 études et variait de 50% à 93%). **Dans toutes les analyses, les auteurs ont converti les RR poolés en EV indirecte en multipliant 1-RR par 100 %.** En utilisant un modèle « *randomeffects* », l'EV indirecte était de **48% (IC 95% : 39–55%)** mais avec une forte hétérogénéité ($I^2 = 88,3\%$). Dans une analyse en sous-groupe comparant les pays à hauts revenus vs à bas/moyen revenus, elle était respectivement de **52% (IC 95% : 43–60%)** et de 25% (IC 95% : 5–41%). A noter que dans une analyse de sensibilité, cette dernière n'était pas significative avec 25% (IC 95% : 0–44%), alors qu'elle le restait pour les pays à hauts revenus avec 51 % (IC 95% : 40–61%). Des méta-régressions ont montré que ces résultats n'étaient pas significativement différents en fonction de l'âge médian des enfants, de la CV, de l'âge d'éligibilité ou du score de qualité de l'étude.

La méta-analyse de Pollard *et al.* (55) publiée en 2015 a évalué l'impact de la vaccination sur les hospitalisations dues aux gastroentérites sévères chez des enfants de moins de 1 an, en analysant séparément les études retenues rapportant des GEA à rotavirus ($n=5$, dont 4 études américaines) ou toutes causes ($n=10$, études menées en Amérique Latine). **Les auteurs ont estimé l'effet indirect du vaccin en soustrayant l'effet direct estimé attendu par la vaccination à la réduction totale des cas de GEA-RV observée.** L'efficacité médiane indirecte sur le nombre d'hospitalisations liées à GEA-RV était égale à **22 % (IC 95% : 19 -25)** chez les enfants de moins de 1 an non vaccinés. Pour les GEA toutes causes, elle était de **24,9% [11–30%]**. Les CV étaient de 50 % ou plus, et seulement pour au moins une dose pour les études américaines. L'une des limites de ce travail est que les auteurs ont combiné différents critères de jugement (i.e. hospitalisations et mortalité) ou mesures (i.e. taux versus nombre total d'évènements).

Dans une étude menée en Allemagne et publiée **en 2019**, Pietsch *et al.* (56) a estimé selon le même calcul que Pollard *et al.*, la proportion des cas prévenus pouvant être attribués à une protection indirecte à **26% (503/ 1 955; IC 95% :23-30)**, dans une cohorte post-vaccinale d'enfants âgés de moins de 5 ans où la CV était de 47,6% (125 749/ 263 987). A noter que cette protection indirecte fluctuait sensiblement selon les saisons, et qu'il n'y avait pas de différence significative en fonction du type de vaccin ou du génotype considéré.

Focus sur l'immunité indirecte chez les nouveau-nés et nourrissons non éligibles (âgés de moins de 42 jours) et chez les adultes âgés de 65 ans et plus

De nombreuses autres études ont permis de confirmer la notion d'immunité indirecte en comparant plus simplement les périodes pré et post-vaccination notamment chez des enfants non éligibles à la vaccination. Ainsi l'étude de Prélog *et al.* menée en Autriche a montré une réduction de 56,2 % des cas d'hospitalisation pour GEA-RV chez des nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 42 jours (33), avec une CV estimée à 85%.

A noter cependant que dans l'étude de Marquis *et al.* (35) évaluant l'impact de la vaccination contre les infections à rotavirus avant (saisons 2005-06 et 2007-08) vs après (saisons 2013-14 jusqu'à 2017-18) son introduction en Allemagne (avec une CV passant de 59% en 2014 à 80% en 2018), une protection indirecte était retrouvée seulement en considérant les cas de GEA-RV relevés chez les patients inéligibles à la vaccination en ambulatoire/consultation externe où l'incidence diminuait entre 48 et 29%, mais également de façon notable, de 37% chez les plus de 65 ans, alors que l'incidence des GEA-RV nosocomiales dans les populations inéligibles restait inchangée.

De même, l'étude observationnelle rétrospective irlandaise de Yandle *et al.* (57) a montré que l'introduction de la vaccination contre les rotavirus des nourrissons en 2016 en Irlande eu un impact indirect chez les personnes âgées de 65 ans et plus. En comparant les périodes pré-vaccination (2015-16) et post-vaccination (2018-19), les rotavirus étaient détectés respectivement dans 135/9 412 échantillons de selles d'adultes (1,43 %) et dans 47/8 795 (0,53 %) soit une diminution de 63 % ($p < 0,001$).

4.1.6. Conclusion globale sur les données de la littérature relative à l'efficacité des vaccins Rotarix et RotaTeq

Conclusion sur l'efficacité

La mise à jour de la méta-analyse d'essais contrôlés randomisés réalisée par la Cochrane en 2021 (21) rapporte que dans les pays à faible mortalité infantile, Rotarix et RotaTeq ont montré une efficacité de la vaccination contre les rotavirus dans la réduction du risque de GEA-RV sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, respectivement de 93% (RR = 0.07, IC 95% : 0.03-0.18, 14 976 sujets) et 97% (RR = 0.03, IC 95% : 0.01-0.11, 5 442 sujets). L'efficacité vaccinale de Rotarix était de 52% à 1 an (RR = 0.48, IC 95% : 0.37-0.61, 3 874 sujets) vis-à-vis des GEA toutes causes confondues.

Conclusion sur l'efficacité en vie réelle

Les estimations d'efficacité en vie réelle présentées dans cette revue de la littérature confirment les résultats d'efficacité provenant d'essais cliniques randomisés. Rotarix et RotaTeq s'avèrent très efficaces dans la prévention des GEA-RV conduisant à des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus. Les deux vaccins conservent également en vie réelle la bonne efficacité vaccinale contre les GEA toutes causes observée dans les essais. Ils ont par ailleurs démontré une meilleure efficacité contre les formes graves d'infections à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou un passage aux urgences que contre celles traitées en ville. Rotarix et RotaTeq ont présenté une efficacité en vie réelle similaire. Rotarix et RotaTeq

ont présenté une efficacité en vie réelle similaire : une méta-analyse d'études observationnelles réalisées dans des pays à faible mortalité pour GEA (22) a permis d'estimer que l'efficacité vaccinale en vie réelle chez des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de GEA-RV toutes sévérités était de 86% (IC 95% : 82-89, 20 études) pour RotaTeq et de 82% (IC95% : 72-88, 13 études) pour Rotarix, avec cependant une forte hétérogénéité des résultats.

En termes d'impact, dans les pays ayant introduit la vaccination universelle au niveau national avec une bonne couverture vaccinale, la réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV variait de 65 à 84% chez les enfants éligibles en période post-vaccination.

Les résultats stratifiés par groupes d'âge ont permis de démontrer que l'efficacité de la vaccination ne décroît pas au moins durant la 2^{ème} année de vie. Des analyses stratifiées en fonction du statut socio-économique, suggéreraient que l'impact de la vaccination serait plus important chez les plus défavorisés.

Ces études observationnelles présentent néanmoins des limites méthodologiques qui peuvent affecter les estimations de l'efficacité vaccinale. En particulier, plusieurs facteurs sont susceptibles d'impacter différemment les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés comme l'accès aux soins ou le respect des mesures d'hygiène. La mesure d'impact d'un programme de vaccination se base sur la comparaison d'études de cohortes actuelles avec des cohortes historiques pouvant exposer à d'autres biais : couverture vaccinale variable, saisonnalité des génotypes, pratiques de dépistage différentes,... Les estimations de l'efficacité en vie réelle doivent donc être interprétées avec précaution, car il reste délicat de déterminer des liens ou de causalité ou de mesurer les biais potentiels en l'absence de randomisation.

De plus, les données récentes de la littérature confirment une bonne efficacité croisée de Rotarix et de RotaTeq contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour, qu'elles soient homotypiques avec G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], ou hétérotypiques avec G9P[8] et G12P[8]. Selon les études, les vaccins considérés et les génotypes, l'efficacité en vie réelle contre les différentes souches génotypiques était estimée entre 88 et 90 % pour les souches homotypiques, avec une diminution observée d'environ 10% pour les souches partiellement ou totalement hétérotypiques.

Conclusion de l'impact de la vaccination sur les génotypes

Il n'existe pas à ce jour de preuve suffisante pour attribuer à l'introduction de la vaccination contre les rotavirus (que ce soit à Rotarix ou RotaTeq, utilisé exclusivement ou en mixte) les variations en souches circulantes de rotavirus observées. Si une évolution des souches est généralement observée dans les pays ayant introduit la vaccination, d'autres facteurs tels que le cycle naturel des génotypes et les différences nationales dans la distribution des souches peuvent influencer la circulation des souches. La poursuite de la surveillance des souches est donc cruciale pour documenter tout changement dans la prévalence de la souche associée à l'introduction du recours aux vaccins contre les infections à rotavirus.

Conclusion sur l'immunité indirecte

L'immunité indirecte conférée par la vaccination dans les populations non vaccinées, est un phénomène désormais bien caractérisé (niveau de preuve 2). Il est important de souligner

que la vaccination contre les rotavirus des nourrissons peut avoir un impact indirect non seulement chez les enfants non éligibles à la vaccination, mais également chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Néanmoins, les estimations (dont les modalités de calcul différent), sont très variables selon les méta-analyses et études observationnelles considérées, selon les pays, leurs couvertures vaccinales, les saisons et les groupes d'âge considérés. L'efficacité indirecte a été estimée à 48% (avec IC 95% : 39–55) dans l'analyse principale de la méta-analyse de Rosettie *et al.* (54) ($I^2=88,3$) et à 22% (avec IC 95% : 19-25) dans l'analyse principale de Pollard *et al.* (55).

4.2. Sécurité et tolérance

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée sur les données de sécurité et de tolérance relatives aux vaccins Rotarix et RotaTeq chez le nourrisson de 6 à 24 mois. Cette analyse porte sur les études publiées depuis 2015 et documentant la fréquence des effets indésirables mineurs et graves en particulier les IIA, et publiées dans les bases de données sélectionnées.

Ont été incluses dans l'analyse : i) les revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse (incluant des études comparatives randomisées ou non) ; ii) les études observationnelles comparatives (avec plus de 30 sujets) non incluses dans les revues systématiques; iii) les séries de cas, y compris rétrospective, rapportant des complications graves et/ou des décès.

La recherche documentaire a permis d'identifier 186 publications au total. Après une première sélection basée sur le titre et le résumé de la publication, 54 publications ont été examinées *in extenso*, 7 publications supplémentaires ont été trouvées par la méthode « snowballing ». Au total 21 publications (dont les données générales sur les IIA présentées au paragraphe 2.6.1.1) ont été retenues dans le présent rapport (165 études ont été exclues).

4.2.1. Invaginations intestinales

4.2.1.1. Méta-analyses d'essais contrôlés randomisés

En 2021, une méta-analyse publiée par la Cochrane Library (21) a évalué l'efficacité et la tolérance des vaccins disponibles (RotaTeq, Rotarix, Rotavac) contre les infections à Rotavirus chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, en poolant les données d'essais contrôlés randomisés qui comparaient la vaccination à l'absence de vaccination ou à un placebo. Elle actualise la méta-analyse réalisée en 2019 par Soares *et al.* (58) et inclut 5 publications supplémentaires. Au total, sur les publications identifiées de 1966 à novembre 2020, ont été retenus 36 essais évaluant le Rotarix (119 114 participants) et 15 essais évaluant le RotaTeq (11 753 participants).

Rotarix : 21 études précisaient la survenue de cas d'IIA et 11 n'en rapportaient aucun. Dans les pays à faible mortalité infantile (dont l'Europe fait partie, selon la classification Unicef 2019) : 11 cas d'IIA étaient rapportés chez 12 399 enfants vaccinés, versus 6 cas dans le bras placebo de 8 374 enfants. Les résultats poolés ne montraient pas d'augmentation du risque d'IIA dans le groupe des enfants vaccinés versus le risque dans le groupe placebo (RR 1,42, IC 95% : 0.52-3.87 ; 20 773 participants, 10 études). Les résultats ne différaient pas selon le niveau de mortalité infantile : dans les pays à mortalité moyenne on notait un RR à 0.72, (IC

95% : 0.39-1.32 ;75 540 participants, 6 études) et dans ceux à mortalité élevée RR à 1.49, (IC 95% : 0.06-36.63 ;10 660 participants, 5 études).

RotaTeq: 13 études précisait la survenue de cas d'IIA. Dans les pays à faible mortalité infantile : 14 cas d'IIA chez 37 846 enfants vaccinés versus 19 cas dans le bras placebo de 36 079 enfants. Les résultats poolés ne montraient pas d'augmentation du risque d'IIA dans le groupe des enfants vaccinés versus le risque dans le groupe placebo (RR 0,69 avec IC 95% : 0,35-1,38 ; 73 925 participants, 9 études). Les résultats ne différaient pas selon le niveau de mortalité infantile des pays : dans les pays à mortalité moyenne on notait un RR 5.01, (IC 95% : 0,24-104,29 ; 4082 participants, 2 études) et dans ceux à mortalité élevée un RR à 0.33, (IC 95% : 0,01-8,16 ;7 488 participants, 2 études).

4.2.1.2. Méta-analyse d'études observationnelles

Une méta-analyse (59) (cf. Tableau 9 ci-après) a évalué en 2017, le risque de IIA après vaccination rotavirus à partir des études observationnelles utilisant la méthode « *Self Controlled Case Series* » publiées entre 2002 à 2016. Au total 10 études ont été retenues : 7 concernaient Rotarix et 4 RotaTeq. Seuls les résultats du risque d'IIA survenant dans les 7 jours après vaccination ont été retenus et analysés. Les études ont été réalisées dans des pays à hauts niveaux de revenus (États-Unis, Australie, Mexique, Singapour, Angleterre et Espagne). Les résultats poolés retrouvaient un risque relatif dans les 7 jours après la 1^{ère} dose de vaccin RR=5,71 (IC 95% : 4,5-7,25) et RR=1,69 (IC 95% : 1,33-2,14) dans les 7 jours après la 2^{ème} dose de vaccination. Le risque relatif après la 3^{ème} dose était de RR=1,14 (IC95% 0,75-1,74). L'estimation du RR par méta-analyse et le calcul du risque attribuable retrouvaient un risque additionnel de IIA après la première vaccination de 1,7 pour 100 000 vaccinés si l'âge préconisé de vaccination est respecté (soit un cas d'IIA en lien avec la vaccination toutes les 50 000 doses), alors qu'il est de 5,6 pour 100 000 vaccinés si la vaccination est réalisée après l'âge de 3 mois (soit un cas d'IIA en lien avec la vaccination toutes les 20 000 doses).

En 2015, (60), une méta-analyse des études observationnelles réalisées après la commercialisation des vaccins Rotarix et RotaTeq, a étudié le risque d'IIA dans les 7 jours après la 1^{ère} et 2^{ème} dose des 2 vaccins. Le risque de survenue d'IIA après la 3^{ème} dose de Rotateq n'a pas été analysé dans cette méta-analyse dans la mesure où aucun surrisque n'avait jusqu'alors été démontré après l'injection de la 3^{ème} dose. La recherche des publications des études post commercialisation portait sur la période de 2006 à 2013. Les études étaient de différents types : « *self-Controlled case-series* », cas-témoin, cohortes et risques observés versus risques attendus. Six études, 3 cohortes et 3 études de type « *Self Controlled Case Series* » ont été retenues.

Pour le vaccin Rotarix : le risque relatif (RR) d'IIA dans les 7 jours après la 1^{ère} dose était globalement de 5,4 (IC 95% : 3,9-7,4 ; 3 études). Il était compris entre 1,1 et 6,8 (3 études d'hétérogénéité modérée, $I^2=60,6\%$). Le risque relatif d'IIA dans les 7 jours après la 2^{ème} dose était globalement de 1,8 (IC 95% : 1,3-2,5 ; 4 études). Il était compris entre 1,3 et 3,5 (4 études d'hétérogénéité très faible, $I^2=5,3\%$).

Pour le vaccin RotaTeq : le risque d'IIA dans les 7 jours après la 1^{ère} dose était globalement RR de 5,5 (IC 95% : 3,3-9,3 ; 3 études). Le risque allait de 3,8 à 9,9 (3 études d'hétérogénéité faible, $I^2=34,7\%$). Le risque d'IIA dans les 7 jours après la 2^{ème} dose était globalement RR de

1,7(IC 95% : 1,1-2,6 ; 3 études). Le risque allait de 1,4 à 103,8 (3 études homogènes, $I^2=0\%$).

Les risques entre les 2 types de vaccins étaient similaires. Dans cette méta-analyse, malgré la diversité des méthodes et des pays des études prises en compte, l'hétérogénéité des études incluses était basse.

Tableau 9. Risque Relatif des IIA post vaccinations. Données internationales : méta-analyses d'études observationnelles publiées après 2015

Auteurs, année	Nombre et Types d'études, années de publications	Risque relatif (RR) sur la période 1 à 7 jours après vaccination (IC 95%)			
		Après la 1ère dose		Après la 2ème dose	
Koch, 2017 (59)	10 SCCS ¹ 2002 à 2016	RR 5,71 (4,5-7,25)		RR 1,69 (1,33-2,14)	
Rosillon, 2015 (60)	3 SCCS ¹ et 3 cohortes 2006 à 2013	Rotarix RR 5,4 (3,9-7,4)	RotaTeq RR 5,5 (3,39,3)	Rotarix RR 1,8(1,3-2,5)	RotaTeq RR 1,7(1,1-2,6)

¹Self Controlled Case Series

4.2.1.3. Revue de littérature sans méta-analyse

En 2021 (61) une revue de la littérature portait sur les études réalisées au Mexique et en Amérique Latine. Les auteurs ont inclus des études observationnelles et contrôlées sur Rotarix et RotaTeq, publiées entre janvier 2000 et février 2020. Au total 22 articles dont 5 études contrôlées ont été retenus. Sept études répondaient à la question de la sécurité d'emploi. La majorité des études ne montraient pas d'augmentation du risque d'IIA dans les 31 jours suivant la 1ère ou la 2ème dose comparé au placebo. Deux études retrouvaient un faible risque d'IIA, en particulier dans les 7 jours suivant la 1ère dose. L'étude de surveillance après vaccination incluant le plus grand nombre d'enfants retrouvait un RR = 1,75 (p=0,001) dans les 31 jours après 1ère dose, un RR=1,06 dans les 31 jours après la 2ème dose (p=0,75) et un RR=6,49 (p<0,001) dans les 7 jours après la 1ère dose et un RR=1,06 dans les 7 jours après la 2ème dose (p=0,29).

4.2.1.4. Autres données de la littérature relatives aux IIA publiées depuis 2015

Les données de ce chapitre sont reprises dans le tableau 10 ci-dessous.

Analyse des données de pharmacovigilance (Rotarix)

Les données mondiales de pharmacovigilance du Rotarix, (62) réalisée par le laboratoire GSK de 2004 à 2020 sont rapportées dans la littérature en 2022 et concernent 639 millions de doses distribuées dans le monde : 862 cas confirmés d'IIA sont rapportés dont 634 dans les 30 jours suivant la vaccination (46,9% étaient survenus après la 1ère dose) et la plupart dans les 7

jours suivant la vaccination (les chiffres sont donnés dans un histogramme en figure, sans calcul de la médiane de survenue). Au total, 557 cas ont nécessité une hospitalisation, 294/557 ont dû être opérés et 93/294 ont dû subir une résection intestinale. Le recours à la chirurgie et à une résection était plus souvent nécessaire en cas d'hospitalisation tardive : sur les 32 cas hospitalisés après plus de 2 jours d'évolution des signes sont rapportées 23 chirurgies et 12 résections (l'effectif faible ne permet pas de comparaison avec les hospitalisations précoces). **Cette étude permettait de préciser les signes cliniques les plus fréquemment rapportés en cas d'IIA : vomissements (56%), rectorragies (47%, pleurs (21%), douleurs abdominales (16%).** Le nombre de cas observés dans les 30 jours après la 2ème dose était inférieur au nombre de cas attendus estimés les plus bas dans toutes les régions du monde.

Dans le monde et en Europe, le nombre de cas observés dans les 7 jours après la 2ème dose était significativement plus élevé que les estimations les plus basses du nombre de cas attendus. En Europe, le nombre de cas observés dans les 30 jours après la 1ère dose ou quelle que soit la dose était similaire ou en dessous du nombre de cas attendus. Dans le scénario le pire (incluant les cas « non confirmés »), le nombre de cas observés en Europe dans les 7 jours suivant la 1ère dose, était en dessous du nombre de cas attendus. Ces données sont issues des données d'une surveillance passive, basées sur les notifications spontanées, sans dénominateur précis et en l'absence de groupe comparateur.

Analyse des cas attendus vs cas observés

En 2019, en Norvège (63), où la vaccination par Rotarix a été introduite en 2014, l'incidence des IIA chez les enfants de moins de 2 ans a été mesurée avant et après l'introduction de la vaccination. Les cas étaient repérés à partir de la base de données hospitalière. L'estimation du nombre de cas attendus d'IIA en lien avec la vaccination a été faite en utilisant le taux de couverture vaccinale en Norvège et le risque estimé de IIA après vaccination rotavirus dans la littérature internationale. Le calcul du risque attendu a été fait en fonction du résultat de la méta-analyse de Stowe *et al.*, concernant les données d'utilisation du Rotarix, dans les pays industrialisés avec $RR=2,35$ (IC 95% : 1,45-3,80) dans les 21 jours suivant la 1ère dose de vaccination et $RR=1,77$ (IC 95% : 1,29-2,43) suivant la 2ème dose. Dans la cohorte d'environ 60 000 enfant nés en 2016 en Norvège, le nombre attendu de cas supplémentaires d'IIA liés à la vaccination, chez les enfants vaccinés avant l'âge limite, a été estimé à 1,3 (IC 95% : 0,7-2,0). Ce risque passe à 2,2 cas supplémentaires si on étend l'âge limite de vaccination à 16 semaines (4 mois) pour la 1ère dose et à 24 semaines (8 mois) pour la 2ème dose.

Impact de la vaccination sur l'incidence des hospitalisations pour IIA

En Angleterre, où la vaccination par Rotarix a été introduite en 2013, une analyse rétrospective (8) a été réalisée chez des enfants de 0 à 30 mois hospitalisés pour IIA, et ce, sur 2 périodes : la période avant l'introduction de la vaccination (2008/2009-2012/2013) et celle après l'introduction de la vaccination (2014/2015-2017/2018). Sur une période de 10 ans (2008-2018), la moyenne annuelle d'admissions à hôpital pour IIA était de 31,5/100 000. On notait **une augmentation significative du nombre d'IIA chez les enfants âgés de 8 à 16 semaines dans la période post vaccinale ($RR=1.46$, IC 95% : 1,12-1,91, $p=0,0051$), et une diminution significative dans les groupes 17-24 semaines ($RR=0,77$, IC 95% : 0,63-0,94), 25-32 semaines ($RR=0,71$, IC 95% : 0,59-0,86) et 41-52 semaines ($RR=0,80$, IC 95% : 0,66-0,98).** En comparant la période prévacculaire et post vaccinale, on notait globalement une diminution significative du taux d'IIA chez les enfants âgés de 0 à 12 mois ($RR=0,80$, IC 95% : 0,67-0,96),

mais pas dans la tranche d'âge globale de 0 à 36 mois (RR=1.09, IC 95% : 0,98-1,20). La majorité des enfants étaient vaccinés selon le schéma et le calendrier vaccinal recommandé. **L'introduction du vaccin rotavirus semble ainsi déplacer l'âge des IIA vers des enfants plus jeunes, sans toutefois augmenter l'incidence globale des IIA.**

En Allemagne, (35), l'introduction de la vaccination rotavirus « en routine » a été faite en 2013 (Rotarix et RotaTeq). Cinq ans plus tard, la couverture vaccinale était estimée à 59% en 2014 et à 80% tant en 2017 et qu'en 2018. L'incidence des IIA chez l'enfant était analysée dans une étude à partir de la base de données hospitalières entre 01/2006 et 12/2017. L'incidence globale de l'IIA (65 /100 000 pour la période 2006-2008) a diminué de 25% après l'utilisation en routine de la vaccination (48/100 000 pour la période 2014-2018) , $p < 0,001$. En revanche, l'incidence de l'IIA à l'âge de l'administration de la première dose de vaccin (7ème à 12ème semaine de vie) a augmenté de 29% après l'introduction de la vaccination en routine de 2,7/100 000 à 3,5/100 000, $p = 0,13$.

En 2020, en Nouvelle Zélande, (64), le taux d'hospitalisation pour IIA des enfants de moins de 3 ans était estimé, entre 2006 et 2016 à 26,2 pour 100 000 (IC 95% : 23,9-28,7) sans variation significative dans le temps ($p = 0,847$), le vaccin rotavirus RotaTeq ayant été introduit en Nouvelle Zélande en juillet 2014.

Au Canada, une étude (65) a été réalisée pour déterminer l'incidence des IIA chez les enfants de moins de 1 an, avant et après l'introduction des vaccins rotavirus (RotaTeq a été introduit en 2006 et Rotarix en 2008). L'incidence annuelle des IIA variait de 20 pour 100 000 en 2003 à 30 pour 100 000 en 2010, sans différence significative selon les régions étudiées. En revanche l'incidence variait significativement ($p < 0,0001$) selon l'âge des enfants avec un maximum retrouvé chez les enfants de 4 à 8 mois (et un taux le plus bas avant l'âge de 2 mois et entre 10 et 12 mois). Le taux d'IIA avant l'introduction des vaccins rotavirus était estimé à 23,4 pour 100 000 (IC 95% : 21,5-25,4) et de 22,4 pour 100 000 (IC 95% : 18,3-27,4) après l'introduction du programme de vaccination rotavirus, le risque relatif étant estimé à 0,96 (IC 95% : 0,78-1,18, $p = 0,69$).

Tableau 10. Données de la littérature, autres que les méta-analyses, publiées après 2015, concernant le risque d'IIA et la vaccination rotavirus.

Auteur, Année, Vaccin étudié	Pays	Méthodes	Période, Date introduction vaccin	Critères de jugement	Résultats principaux
Singh, 2022 (62) Rotarix	Monde	Données de pharmacovigilance	2004 à 2022	Nombre de cas d'IIA déclarés	Pharmacovigilance de GSK. Nombre de cas observés d'IIA en Europe était inférieur au nombre de cas attendus. Gravité en lien avec prise en charge tardive
Bruun, 2019 (63), Rotarix	Norvège	Registre données hospitalières Incidence des IIA	Avant et après 2016	Incidence des hospitalisations pour IIA avant et après introduction du vaccin	Dans les 21 jours suivant la 1ère dose (RR=2,35 IC 95% : 1,45-3,80) et RR 1,77 (IC 95% 1,29-2,43) après la 2ème dose. Le nombre attendu de cas supplémentaires d'IIA liés à la vaccination, chez les enfants vaccinés avant l'âge limite, a été estimé à 1,3 (IC 95% : 0,7-2,0). Ce risque passe à 2,2 cas supplémentaires si on

					étend l'âge limite de vaccination à 16 semaines (4 mois) pour la 1ère dose et à 24 semaines (8 mois) pour la 2ème dose.
Mc Geogh, 2020 (8) Rotarix	Angleterre	Registre données hospitalières Incidence des IIA	Avant et après 2013	Incidence des hospitalisations pour IIA avant et après introduction du vaccin	Diminution significative du taux d'IIA chez les enfants âgés de 0 à 12 mois (RR 0,80, IC 95%: 0,67-0,96), mais pas dans la tranche d'âge global de 0 à 36 mois (RR 1.09, IC 95% : 0,98-1,20) L'introduction du vaccin rotavirus semble ainsi déplacer l'âge des IIA au profit des enfants plus jeunes, sans toutefois augmenter l'incidence globale des IIA.
Marquis, 2020 (35) Rotarix RotaTeq	Allemagne	Registre données hospitalières Incidence des IIA	Avant et après 2013	Incidence des hospitalisations pour IIA avant et après introduction du vaccin	L'incidence globale de l'IIA (65 /100 000 pour la période 2006-2008) a diminué de 25% après l'utilisation en routine de la vaccination (48/100 000 pour la période 2014-2018) , p<0,001. En revanche, l'incidence de l'IIA à l'âge de l'administration de la première dose de vaccin (7ème à 12ème semaine de vie) a augmenté de 29% après l'introduction de la vaccination en routine de 2,7/100 000 à 3,5/100 000, P=0,13.
Mcllhone, 2020 (64), RotaTeq	Nouvelle Zélande	Registre données hospitalières Incidence des IIA	Avant et après 2014	Incidence des hospitalisations pour IIA avant et après introduction du vaccin	Le taux d'hospitalisation des enfants de moins de 3 ans hospitalisés pour IIA était estimé, entre 2006 et 2016 à 26,2 pour 100 000 (IC 95% : 23,9-28,7) sans variation significative dans le temps (p=0,847),
Hawken, 2017 (65) Rotarix RotaTeq	Canada	Registre données hospitalières Incidence des IIA	Avant et après 2006 et 2008		Le taux d'IIA avant l'introduction des vaccins rotavirus était estimé à 23,4 pour 100 000 (IC 95% : 21,5-25,4) et de 22,4 pour 100 000 (IC 95% : 18,3-27,4) après l'introduction du programme de vaccination rotavirus, le risque relatif étant estimé à 0,96 (IC 95% : 0,78-1,18, p =0,69).

Les données de pharmacovigilance du Rotarix publiées par Singh *et al.* (62) (GSK) notent que le recours à la chirurgie et à une résection était constaté surtout en cas d'hospitalisation tardive : sur les 32 cas hospitalisés après plus de deux jours d'évolution des signes on note 23 chirurgies et 12 résections. Le nombre de cas observés d'IIA après l'introduction de la vaccination ne semble pas différent de celui du nombre de cas attendus : l'étude norvégienne de Bruun *et al.* (63) ne montre pas d'augmentation significative du risque d'IIA chez les enfants vaccinés par Rotarix dans le respect des recommandations quant à l'âge des injections. Dans cette cohorte d'environ 60 000 enfant nés en 2016 en Norvège, le nombre attendu de cas supplémentaires d'IIA liés à la vaccination, chez les enfants vaccinés avant l'âge limite, a été estimé à 1,3 (IC 95% : 0,7-2,0). Ce risque passe à 2,2 cas supplémentaires si on étend l'âge limite de vaccination à 16 semaines (4 mois) pour la 1ère dose et à 24 semaines (8 mois) pour la 2ème dose.

De même, l'incidence des hospitalisations pour IIA semble globalement stable si l'on compare les périodes avant et après l'introduction de la vaccination rotavirus dans différents pays (McIlhone *et al.* (64), Hawken *et al.* (65)).

Il semble même exister une légère diminution de cette incidence (Mc Geogh *et al.* 2020 (8)) et ce, malgré une augmentation modérée et temporaire du risque d'IIA notamment dans les 7 premiers jours suivant la première dose de vaccin (RR=1,5 à 1,8) lorsqu'elle est réalisée, comme préconisé, avant l'âge de 12 semaines. L'introduction du vaccin rotavirus semble donc déplacer l'âge des IIA vers des enfants plus jeunes avec une augmentation significative du nombre d'IIA chez les enfants âgés de 8 à 16 semaines dans la période post vaccinale (RR=1.46 IC 95% : 1,12-1,91, p=0,0051), **sans toutefois augmenter l'incidence globale des IIA**. On notait dans cette étude une diminution significative du taux d'IIA chez les enfants âgés de 0 à 12 mois (RR=0,80 IC 95% : 0,67-0,96).

Cette même constatation est faite par Marquis *et al.* qui retrouvent que l'incidence globale de l'IIA (65 /100 000 pour la période prévacculaire) a diminué de 25% après l'utilisation en routine de la vaccination (48/100 000), p<0,001. En revanche, l'incidence de l'IIA à l'âge de l'administration de la première dose de vaccin (7ème à 12ème semaine de vie) a augmenté de 29% après l'introduction de la vaccination en routine de 2,7/100 000 à 3,5/100 000, p=0,13.

4.2.2. Autres effets secondaires

4.2.2.1. Focus sur le syndrome de Kawasaki

Dans la méta-analyse de Bergman *et al.* décrite précédemment (21), il n'est pas retrouvé d'augmentation du nombre de cas de syndrome de Kawasaki, ni d'effets secondaires graves avec hospitalisation ou de réactogénicité en lien avec ces vaccins.

Pour Rotarix : 3 études rapportaient 4 cas de Syndrome de Kawasaki chez 7 701 enfants ayant reçu Rotarix et aucun cas chez les 5 416 enfants ayant reçu le placebo (pas de différence significative RR= 1.49 IC 95% : 0.06-36.63, 10 660 participants, 5 études).

En 2019, une revue systématique de la littérature (66) étudiait le risque de développer un Syndrome de Kawasaki en lien avec la vaccination rotavirus. Les études randomisées contrôlées ainsi que les études observationnelles, concernant les enfants jusqu'à 32 semaines de vie et vaccinés contre le rotavirus (Rotarix et RotaTeq), publiées jusqu'en octobre 2018 ont été incluses. Pour l'analyse qualitative, 14 études ont été retenues dont 4 essais contrôlés. Pour la méta-analyse, 6 études ont été retenues. La méta-analyse retrouvait une incidence de survenue de Syndrome de Kawasaki de 24 cas pour 100 000 enfants vaccinés (IC 95% : 11,98-48,26) sans différence entre les 2 types de vaccins. Il n'existait pas de différence entre le groupe des enfants vaccinés et le groupe comparateur. Les études ne montraient pas d'hétérogénéité entre elles. La majorité des études étaient issues des Etats-Unis, d'Amérique et d'Asie. Une des limites de l'analyse était l'absence de définition standardisée pour le diagnostic de Syndrome de Kawasaki. Les résultats montrent une incidence faible de survenue de Syndrome de Kawasaki après vaccination rotavirus, sans lien de causalité, mais doivent être modulés en raison de la faible qualité des études et de l'association à d'autres vaccins.

4.2.2.2. Autres évènements

En 2021, le CDC (67) rapportait les données du système de surveillance des effets secondaires vaccinaux (VAERS) des Etats-Unis, chez les enfants vaccinés contre le rotavirus après l'âge de 8 mois. Il s'agit d'une surveillance passive. Aux Etats-Unis, il est recommandé de réaliser la 1ère dose de vaccin rotavirus entre l'âge de 6 jours et 14 semaines de vie, et la 2ème dose au plus tard à l'âge de 8 mois. Ce rapport avait pour but d'analyser les données de sécurité d'emploi des vaccins rotavirus administrés à des enfants de plus de 8 mois, rapportées entre janvier 2006 et janvier 2020. Les données ont été classées par tranche d'âge (de 8 mois à 5 ans et après 6 ans) et comparées aux données recueillies chez les enfants de moins de 8 mois. Au total, 344 effets secondaires dont 32 (9,3%) qualifiés de sévères ont été notifiés : 294 (85%) étaient en lien avec Rotarix et 38 (11%) avec RotaTeq. Dans la tranche d'âge la plus jeune (< 5 ans), 307/309 (99%) concernaient directement l'enfant vacciné, alors que chez les enfants de plus de 6 ans il s'agissait dans 21/35 (60%) des cas d'effets potentiels indirects d'exposition d'un enfant à un enfant vacciné. Les motifs de déclaration d'effets secondaires les plus fréquents dans le groupe d'enfants les plus jeunes étaient : programme d'administration du vaccin inapproprié (n=104, 34%) et injection à un âge de l'enfant inapproprié (n=45, 15%). Dans le groupe d'enfants les plus âgés, il s'agissait d'exposition accidentelle (n=9, 26%) et d'irritation oculaire (n=7, 20%). Il n'y avait pas de différence entre les 2 types de vaccins. Il n'y avait pas de différence en proportion d'effets secondaires graves chez les enfants de plus de 8 mois vaccinés contre rotavirus (n=31, 29%) que dans les données recueillies chez les enfants vaccinés avant 8 mois (n= 3 258, 22,2%, ni en notification d'IIA (9 cas chez les enfants après 8 mois soit 8,5 % des effets secondaires notifiés comparés à 1 126 cas avant 8 mois soit 7,7% des effets secondaires notifiés). Au total le VAERS n'a pas mis en évidence d'effets secondaires particuliers signalés chez les enfants vaccinés après l'âge de 8 mois.

Dans la revue de Bergman *et al.* publiée en 2021 décrite précédemment (21), concernant Rotarix : 2 études rapportaient des effets secondaires graves nécessitant une hospitalisation et notaient moins de cas dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo (RR=0,88, IC 95% : 0,81 à 0,96) n=63 675 participants, 2 études. Il n'était pas noté de différence entre les groupes des vaccinés et ceux ayant reçu le placebo, en terme de réactogénicité (fièvre, diarrhée, vomissements) ni en terme de nécessité d'interruption du schéma de vaccination. Concernant RotaTeq : il n'est pas noté de différence, entre les groupes vacciné et le placebo, en terme de réactogénicité (fièvre, diarrhée, vomissements), ni en terme de nécessité d'interruption du schéma de vaccination.

L'*Agency for healthcare Research and Quality* en charge de la sécurité des vaccins recommandés pour les enfants, adultes et femmes enceintes aux Etats-Unis a publié en Novembre 2020 une revue systématique de la littérature (actualisation des données de 2014) (68) . Au total 44 références ont été analysées concernant les vaccins rotavirus. Les résultats ne montraient pas de risque supplémentaire lors de l'utilisation des vaccins rotavirus en termes :

- d'asthme (5 études, RR 1,33 ; IC 0,65-2,72),
- de maladies auto-immunes (2 études, RR 0,65; IC 0,16-2,67),
- de décès (14 études, RR 1,05 ; IC 0,45-1,22),
- de convulsions fébriles (7 études, RR 0.82 ; IC 0,33-2,05),
- de convulsions (5 études, RR 1,02 ; IC 0,25-4,16),

- d'encéphalites/encéphalopathie (2 études, RR 0,67; IC 0,00 -85 995) mais le risque est imprécis en raison de la rareté de l'évènement,
- purpura thrombopénique (2 études, RR 0,64 ; IC 0,00-1778394) mais le risque est imprécis en raison de la rareté de l'évènement,
- accident vasculaire cérébral (2 études, RR 1,32 ; IC 0,00-1459247) mais le risque est imprécis en raison de la rareté de l'évènement.
- Il n'y avait pas non plus d'augmentation du risque d'anaphylaxie ou allergie systémique, ni de thyroidite autoimmune, de syndrome de Kawasaki et de méningites.

4.2.2.3. Cas particulier des GEA à souches vaccinales

La possibilité de transmission de la souche vaccinale de rotavirus d'un enfant vacciné à un enfant sain a été démontrée en 2011 (69), dans une étude randomisée contre placebo réalisée chez des couples de jumeaux dont l'un d'eux était vacciné par Rotarix et l'autre recevait un placebo. La souche vaccinale était retrouvée chez 15 des 80 jumeaux ayant reçu le placebo. Le taux de transmission était évalué à 18%(IC 95% : 10,9-29,0). Aucun des cas de transmission n'était associé à des signes de GEA.

Selon les RCP, le vaccin ne doit pas être administré (contre indication) aux enfants ayant un déficit immunitaire combiné sévère, en raison du risque de survenue de cas sévères de GEA à souche vaccinale de rotavirus dans cette population, ces patients ayant par ailleurs un risque de portage prolongé de la souche vaccinale dans les selles. (2)

Selon le même rapport de l'ECDC (2), il est signalé que la présence de souches vaccinales Rotarix a été constatée dans des échantillons de selles collectés après la mise en place de la vaccination rotavirus en Grande Bretagne et des souches vaccinales de RotaTeq ont été identifiées dans les selles d'enfants immunocompétents vaccinés 3 à 6 mois auparavant.

En 2021, au Canada (70), une étude cas témoin réalisée entre décembre 2014 et août 2018 recherchait la présence de la souche vaccinale Rotarix chez des enfants ayant une GEA et chez des contrôles indemnes. La méthode utilisée était une LNA-RTqPCR (pour détection de NSP2, une protéine non structurale de la souche Rotarix). La présence de rotavirus était retrouvée dans 574/3329 (17,2%) des cas de GEA dont 44/474 (7,7%) étaient de souche vaccinale (identifiées par la présence de NSP2) et chez 144/1369 (10,5%) des contrôles pour lesquels on retrouvait la souche vaccinale dans tous les cas sauf 2 (98,6%). Après ajustement sur l'âge et la présence d'autres pathogènes, il n'était pas retrouvé d'association entre la présence de la souche vaccinale dans les selles et la survenue d'une GEA (OR :0,98 ; IC 95% : 0,60-0,72).

4.2.2.4. Conclusion globale sur les données de la littérature relatives aux effets secondaires liés à la vaccination par Rotarix et RotaTeq

Conclusion globale sur les IIA

La mise à jour de la méta-analyse d'essais contrôlés randomisés menée par la Cochrane Library (21) en 2021 n'a pas permis pas de mettre en évidence de surrisque d'IIA après vaccination. Les effectifs insuffisants de nourrissons inclus dans les analyses poolées ne permettant probablement pas de détecter un faible excès de risque (manque de puissance).

Un risque de survenue, très rare, d'invagination intestinale aiguë, principalement dans les sept jours suivant la vaccination, notamment après la 1ère dose, apparaît dans les études observationnelles (niveau de preuve 2).

Ainsi, une méta-analyse d'études observationnelles conduite par Koch *et al.* en 2017 (59) a conclu à un excès de risque modéré d'IIA dans les sept jours suivant la 1ère dose (RR=5,71 IC 95% : 4,5-7,25) et à un excès de risque faible dans les sept jours après la 2ème dose (RR=1,69 IC 95% : 1,33-2,14). Ces excès de risque étaient similaires pour les deux vaccins et du même ordre de grandeur dans une autre méta-analyse conduite par Rosillon *et al.* en 2015, que ce soit pour Rotarix avec un RR de 5,4 (IC 95% : 3,9-7,4) après la 1ère dose et RR de 1,8 (IC 95% : 1,3-2,5) après la 2ème dose, ou pour RotaTeq avec un RR de 5,5 (IC 95% : 3,3-9,3) après la 1ère dose et un RR de 1,7 (IC 95% : 1,1-2,6) après la 2ème dose.

Dans la méta-analyse et Koch *et al.* (59), le risque additionnel d'IIA après la 1ère dose était estimé à 1,7 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés lorsque l'âge préconisé de vaccination était respecté (deux doses de vaccin, espacées de quatre semaines, entre l'âge de 6 et 24 semaines) et de 5,6 pour 100 000 vaccinés si la vaccination était réalisée au-delà de l'âge de 3 mois.

Au total, l'indication de pratiquer la 1ère dose de vaccination entre 3 et 16 semaines est basée sur le fait que l'incidence de survenue des IIA « naturelles » est plus basse à cet âge comparées à une tranche d'âge supérieure. **La vaccination par rotavirus semble ne pas influencer voire diminuer l'incidence globale des IIA, probablement en diminuant le nombre d'IIA liées aux rotavirus et autres virus de GEA, mais semble augmenter modérément leur incidence avant l'âge de 16 semaines.**

Conclusion sur les effets secondaires autres que les IIA

Les données de surveillance des effets secondaires, autres que les IIA, en vie réelle et à large échelle, telle que celles publiées en 2021 par Haber *et al.* (67) (CDC), une méta-analyse récente réalisée en 2021 par Bergman *et al.* (21) et une revue systématique de la littérature réalisée par Gigendil *et al.* (68) n'ont pas identifié de risques inattendus liés aux vaccins Rotarix et RotaTeq. En particulier il n'est pas retrouvé d'augmentation du nombre de cas de syndrome de Kawasaki chez les enfants vaccinés. En revanche une attention particulière doit être portée aux immunodéprimés dans l'entourage d'enfants vaccinés. En effet, après vaccination, le portage de la souche vaccinale peut perdurer pendant plusieurs mois avec une possibilité de transmission notamment à des sujets à risque de développer une GEA à souche vaccinale.

4.2.3. Données de pharmacovigilance en France, en Europe et à l'international depuis 2014

Les données rapportées ci-après transmises par l'ANSM, relèvent du suivi de la pharmacovigilance **depuis le 1er Novembre 2014 jusqu'au 31 Décembre 2021**.¹⁸

4.2.3.1. Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) répertorie tous les cas d'effets indésirables déclarés au niveau français.

En France, comme dans certains autres pays, les gastroentérites dues à rotavirus ont une faible morbidité et leur mortalité est pratiquement nulle.

Rotarix

Pendant la période du 01/11/2014 au 31/12/2019, environ 138 000 nourrissons ont été vaccinés¹⁹. Sur la période du 01/11/2014 au 31/12/2021, 135 cas (âge médian de 3 mois [4 semaine – 15 mois]) d'effets indésirables (EI) dont 64 (47%) cas d'EI graves²⁰ ont été retrouvés. Les cas d'EI digestifs (n= 100) sont les plus fréquents et 45 (45%) sont graves.

Parmi eux figurent 13 cas (âge médian de 3,5 mois [2 mois – 11 mois]) d'EI d'invagination intestinale aiguë (IIA) survenant dans les 30 jours, tous d'évolution favorable sans séquelle (sans autre précision), soit approximativement 2 cas d'IIA par an qui ont été déclarés.

Parmi les autres cas d'EI digestifs graves, on retrouve des entérocolites graves, des rectorragies, des gastroentérites et des diarrhées (qui peuvent être prolongées).

Parmi les 28 cas d'EI non digestifs d'intérêt figurent notamment 1 cas d'EI d'urticaire, 1 œdème de la face, 3 cas d'EI de pleurs, cris et irritabilité, 1 cas d'EI de maladie de Kawasaki (survenant dans les 12 jours après la vaccination), 1 cas d'EI de convulsion, 3 cas d'EI de type vomissement et régurgitation et 1 cas d'EI de purpura thrombopénique immunologique.

Enfin, 27 erreurs et mésusages ont été enregistrés, dont 7 (26%) erreurs de voie d'administration (IM au lieu d'oral).

RotaTeq

Pendant la période du 01/11/2014 au 31/12/2019, environ 56 000 nourrissons ont été vaccinés¹⁹.

Sur la période du 01/11/2014 au 31/12/2021, 64 cas (âge médian de 3 mois [4 semaine – 12 mois]) d'EI dont 29 (45 %) cas d'EI graves ont été retrouvés.

¹⁸ Dans le cadre de ce bilan, la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigilyse, n'a pas été analysée.

¹⁹ Les données de ventes sur la période 01/01/2020 – 31/12/2021 ne sont pas encore disponibles. Cependant le bilan des effets indésirables prend bien en compte cette période

²⁰ Effet indésirable grave= Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Les cas d'EI digestifs (n= 40) sont les plus fréquents et 14 (35 %) sont graves. Parmi eux figurent **4 cas (âge médian de 4 mois [3 mois – 6 mois]) d'EI d'invagination intestinale aiguë survenus dans les 30 jours suivant la vaccination, tous d'évolution favorable sans séquelle (sans autre précision), soit moins d'un cas d'IIA par an qui a été déclaré.** Parmi les autres cas d'EI digestifs graves, on retrouve des gastroentérites et des diarrhées (qui peuvent être prolongées).

Parmi les 24 cas d'EI non digestifs d'intérêt figurent notamment 1 œdème de la face, 1 EI d'urticaire, 1 EI d'épilepsie, 1 EI d'hypotonie, et 1 EI de malaise.

Enfin, 16 erreurs et mésusages ont été enregistrés mais aucune erreur de voie d'administration.

De manière générale, il y a un faible taux de notification des effets indésirables qui est d'environ 1/1 000 nourrissons vaccinés et le taux de notification des EI graves est d'environ 0,5/1 000 nourrissons vaccinés. Aucun décès au niveau français n'a été rapporté durant la période du 01/11/2014 au 31/12/2021.

4.2.3.2. Données EudraVigilance – Europe et International

La base Européenne de Pharmacovigilance EudraVigilance répertorie d'une part tous les cas d'effets indésirables déclarés sur le territoire Européen et d'autre part tous les effets indésirables déclarés au niveau mondial pour lequel le médicament concerné a une AMM dans au moins un pays de l'Union européenne.

Rotarix

Données globales

Sur la période du 01/01/2014 au 31/12/2021, environ 245 millions de nourrissons²¹ ont été vaccinés.

Sur cette période 11 014 cas (dont 8 895 (80,7%) en Europe) dont 5210 (47,3%) graves (ratio H/ F= 1,1) ont été déclarés, pour un total de 27 486 effets indésirables.

Au total, 1 321 types d'effets ont été déclarés et plus de la moitié est représentée par les 20 suivants (cf. Tableau 11) :

Tableau 11. Listes des effets indésirables les plus fréquents observés à la suite de la vaccination avec Rotarix

Liste des Termes Préférentiels (PT)	Nombre EI
Fièvre	3 748
Diarrhée	1 742
Vomissement	1 516
Hématochézie	1 073
Pleurs	1 045
Douleur abdominale	862

²¹ Données au niveau mondial

Echec de la vaccination	842
Invagination intestinale	760
Gastro-entérite à rotavirus	703
Irritabilité	560
Somnolence	435
Appétit diminué	432
Agitation	375
Infection à Rotavirus	338
Pâleur	315
Constipation	257
Eruption	250
Selles muqueuses	238
Épisode hypotonique-hyporéactif	221
Fèces décolorées	203
Total	15 915

Depuis le 1er novembre 2014, il y a eu au total 162 décès rapportés (dont 69 (42,6%) Europe). Le délai médian est de deux jours, la moyenne est de 19 jours (0-685 jours). On dénombre 59 nourrissons de sexe masculin et 31 nourrissons de sexe féminin (ratio H/F = 1,9), les autres cas [72] n'ont pas de sexe renseigné.

Les PT les plus représentés sont : syndrome de mort subite, arrêt respiratoire, dysfonctionnement respiratoire et arrêt cardiaque.

Invagination intestinale²²

L'EI d'invagination intestinale concerne 756 cas dont 752 (99,5%) graves (dont 312 (41,5%) cas en Europe). Parmi eux, 641 (84,9%) sont d'évolution favorable, 103 (13,3%) cas ont une évolution inconnue, 10 cas ne sont pas rétablis et il y a eu 2 décès (Argentine et République de Maurice).

Les 2 décès associés à une invagination intestinale sont décrits ci-dessous :

- Le décès est un cas argentin d'âge inconnu en septembre 2018. Les traitements médicaux concomitants et antécédents médicaux ne sont pas renseignés. Le patient était en bonne santé avec un poids adéquat pour l'âge. Quarante-huit heures après avoir reçu Rotarix, du sang dans les selles a été observé, et une invagination intestinale a été diagnostiquée. Le patient a été admis pour une intervention chirurgicale et au cours de celle-ci, il est décédé. Aucune information supplémentaire n'a été donnée.

²² Ces données comprennent tous types d'invagination intestinale (toutes gravités confondues - IIA aigüe ou non-) étant donné que dans EudraVigilance, ce degré de précision n'est pas disponible pour tous les cas

- Le second décès est un cas d'un nourrisson de sexe masculin de 4 mois de la République de Maurice. Le patient a reçu le 15 septembre 2014 sa première dose de Rotarix. Les produits concomitants comprenaient Infanrix hexa administré le même jour. Le patient n'avait aucun antécédent médical connu ni maladie concomitante. Le patient a présenté une invagination intestinale 91 jours après avoir reçu une première dose de Rotarix. À une date inconnue, l'issue de l'invagination intestinale a été fatale.

RotaTeq

Données globales

Sur la période du 01/11/2014 au 31/12/2021, environ 63 millions de nourrissons ont été vaccinés²³.

Sur cette période, 4 339 (dont 2 476 (57,1%) en Europe) cas dont 2 979 (68,6%) graves (ratio H/ F= 1,1) ont été déclarés, pour un total de 11041 effets indésirables.

Au total, 1 174 types d'effets ont été déclarés et presque la moitié est représentée par les 20 suivants (cf. Tableau 12) :

Tableau 12. Listes des effets indésirables les plus fréquents observé à la suite de la vaccination avec RotaTeq

Liste des termes préférentiels (PT)	Nombre EI
Fièvre	712
Diarrhée	682
Invagination intestinale	556
Hématochézie	519
Vomissement	455
Gastroentérites à Rotavirus	332
Pleurs	297
Douleur abdominal	233
Echec de la vaccination	229
Convulsion	140
Infection à Rotavirus	135
Irritabilité	120
Agitation	117
Pâleur	105
Test à Rotavirus positif	99
Appétit diminué	97
Eruption	97

²³ Données au niveau mondial

Épisode hypotonique-hyporéactif	92
Selles muqueuses	89
Somnolence	86
Total	5 192

Depuis le 1er novembre 2014, il y a eu au total 99 décès rapportés (dont 40 (40,4%) en Europe). Le délai médian est trois jours, la moyenne est de 38,71 jours (0-615j). On dénombre 90 nourrissons de sexe masculin et 47 nourrissons de sexe féminin (ratio H/F = 1,91), les autres des cas n'ont pas de sexe renseigné.

Les PT les plus représentés sont : syndrome de mort subite, arrêt respiratoire, dysfonctionnement respiratoire et arrêt cardiaque.

Invagination intestinale²⁴

L'EI d'invagination intestinale concerne 546 cas dont 542 (99,2%) graves (dont 119 (21,8%) en Europe). Parmi eux 452 (83,2%) sont d'évolution favorable, 76 (14,0%) cas ont une évolution inconnue, 10 cas ne sont pas rétablis et il y a eu 4 décès (3 au Mali et un en Israël).

Les 4 décès associés à une invagination intestinale sont décrits ci-dessous :

- Le décès est un cas d'un nourrisson de sexe masculin de 4 mois du Mali. Le 31 mars 2015, le sujet a été vacciné avec la deuxième dose de RotaTeq. Les antécédents médicaux ne sont pas renseignés. Le 3 mai 2015, le sujet a présenté une invagination intestinale. Il a été conduit à l'hôpital local et réhydraté avec du lactate de Ringer. Il lui a été prescrit du céfixime, du paracétamol et de l'artéméther (+) luméfantine. À son retour chez lui le 4 mai 2015, il a développé une fièvre et des vomissements et est retourné au centre de santé. Le 6 mai 2015, constatant aucune amélioration et après avoir passé la nuit avec une distension abdominale et des pleurs, le patient a été amené à l'hôpital. À son arrivée, il présentait une déshydratation. Une échographie a révélé une invagination intestinale. Le 7 mai 2015 il a subi une opération chirurgicale. Au bloc opératoire, une invagination caeco-colique a été détectée. Celle-ci a été réduite manuellement et un appendice nécrotique a été observé ainsi qu'une lymphadénite mésentérique. Le patient a fait 2 arrêts cardiaques au moment de la sortie d'anesthésie et est décédé le 7 mai 2015.
- Le décès est un cas d'un nourrisson de sexe féminin de 6 mois du Mali. La patiente a été vaccinée par RotaTeq le 9 février 2015 et une 2ème dose le 9 mars 2015. Les antécédents médicaux ne sont pas renseignés. Le 30 juin 2015, une invagination intestinale a été diagnostiquée. Dans la nuit, les selles sont devenues sanglantes et la patiente a été transférée à l'hôpital. Après consultation la patiente est mise sous traitement par ceftriaxone, paracétamol, électrolytes (non spécifiés) (+) lactate de sodium (rapporté comme Ringer lactate) et vogalène. La patiente a également reçu du

²⁴ Ces données comprennent tous types d'invagination intestinale (toutes gravités confondues - IIA aigüe ou non-) étant donné que dans EudraVigilance, ce degré de précision n'est pas disponible pour tous les cas

métoclopramide, d'artéméther (+) luméfántrine, et du dompéridone. Le 03 juillet 2015, la patiente a été examinée dans un autre centre de santé en raison de vomissements et de la persistance des symptômes. La patiente a été référée au service de chirurgie pédiatrique et a subi une intervention chirurgicale. Il lui a été détectée une invagination iléo-colique sans nécrose avec un appendice enflammé. Une réduction manuelle de l'invagination, une appendicectomie et une suture de 3 zones pré-perforées de part et d'autre de la valve iléo-colique ont été réalisées. Le 4 juillet 2015, la patiente a présenté une hématomérose et des convulsions, elle a été transférée à l'unité de soins intensifs, où le traitement à l'oxygène, aux antibiotiques, à la perfusion et à la transfusion a été administré. L'état général de la patiente s'est détérioré et elle est décédée le 6 juillet 2015 suite à un choc septique.

- Le décès est un cas d'un nourrisson de sexe féminin de 6 mois d'Israël. La patiente a présenté 35 jours après les 2èmes doses de vaccins, une quinzaine de vomissements. Les vaccins administrés sont PREVENAR, INFANRIX et RotaTeq. Les antécédents médicaux ne sont pas renseignés et la date de vaccination n'est pas renseignée. Le 28 décembre 2016 la patiente est amenée aux urgences en raison de vomissements. A son arrivée il lui a été diagnostiqué une tachycardie et elle présentait un état apathique. Une réanimation a été nécessaire avec intubation trachéale et compression thoracique à plusieurs reprises. Après stabilisation, une invagination intestinale a été découverte. Suite à la consultation par le médecin réanimateur pédiatrique, le chirurgien pédiatre et le chef de l'unité de chirurgie pédiatrique, il a été décidé de pratiquer une chirurgie exploratoire. La patiente est décédée juste avant le début de l'intervention.
- Le décès est un cas d'un nourrisson de sexe féminin de 6 mois du Mali. La patiente a été vaccinée par les deuxièmes et troisièmes doses de RotaTeq le 30 juin et 1er août 2016. Les traitements concomitants comprenaient INFANRIX HEXA et PREVNAR 13. Le 7 octobre 2016, la patiente a présenté une fièvre, des pleurs inconsolables et des vomissements. Les symptômes se sont améliorés dans la journée après un traitement par métopimazine, trimébutine et paracétamol. La patiente a ensuite développé des épisodes intermittents de pleurs et de douleurs abdominales. Les épisodes deviennent plus fréquents et plus sévères avec le temps et sont suivis de vomissements. Le 10 octobre 2016, la patiente a développé une distension abdominale avec une diarrhée sanglante et a été admise en unité pédiatrique hospitalière. À l'examen, l'abdomen de la patiente était distendu et des selles sanglantes ont été observées. Une échographie est réalisée, évoquant une invagination intestinale. La patiente a été transférée en chirurgie pédiatrique et a été opérée le 12 octobre 2016. La chirurgie a révélé une invagination iléo-iléale et une réduction a été réalisée. La patiente a reçu un traitement avec des antibiotiques non spécifiés, jusqu'au 18 octobre 2016, date à laquelle elle a développé de la fièvre et une détresse respiratoire. La patiente a été transférée aux urgences pédiatriques et un diagnostic de pneumonie et d'obstruction abdominale a été posé. La patiente a reçu un traitement avec de l'oxygène, des diurétiques non spécifiés, des antibiotiques non spécifiés et du paracétamol. Le 19 octobre 2016, la patiente est décédée après un arrêt cardio-respiratoire.

4.2.4. Conclusion sur les données de pharmacovigilance en France, en Europe et à l'international depuis 2014 transmises par l'ANSM

Au vu des données de pharmacovigilance disponibles au niveau français, européen et mondial présentées et des données issues de la littérature, aucun signal de sécurité particulier n'a été mis en évidence. Les profils de sécurité des vaccins Rotarix et RotaTeq correspondent à leurs RCP respectifs. Les derniers avis du PRAC sur les PSUR de Rotarix (13 février 2020) et RotaTeq (8 juillet 2021) ont conclu à une balance bénéfice/risque favorable, sans aucun signal de sécurité particulier. La surveillance de ces deux vaccins continue, avec des nouveaux rapports PSUR attendus pour juin 2023 pour Rotarix et mai 2024 pour RotaTeq.

Au niveau Français, une enquête de pharmacovigilance est toujours en cours, réalisé par le CRPV de Tours. Le prochain rapport, couvrant la période du 01/01/2020 au 31/12/2021, est attendu dans les prochains mois.

4.2.5. Conclusion globale sur l'ensemble des données de sécurité

Conclusion globale sur les données de littérature relatives aux IIA

La mise à jour de la méta-analyse d'essais contrôlés randomisés menée par la Cochrane Library (21) en 2021 n'a pas permis de mettre en évidence de surrisque d'IIA après vaccination. Les effectifs insuffisants de nourrissons inclus dans les analyses poolées ne permettant probablement pas de détecter des excès de risque faibles (manque de puissance).

Un risque de survenue, très rare, d'invagination intestinale, principalement dans les sept jours suivant la vaccination, notamment après la 1^{ère} dose, apparaît dans les études observationnelles (niveau de preuve 2).

Ainsi, une méta-analyse d'études observationnelles conduite par Koch *et al.* en 2017 (59) a conclu à un excès de risque modéré d'IIA dans les sept jours suivant la 1^{ère} dose (RR=5,71 (IC 95% : 4,5-7,25) et à un excès de risque faible dans les sept jours après la 2^{ème} dose (RR=1,69 (IC 95% : 1,33-2,14). Ces excès de risque étaient similaires pour les deux vaccins et du même ordre de grandeur dans une autre méta-analyse conduite par Rosillon *et al.* en 2015, que ce soit pour Rotarix avec un RR de 5,4 (IC 95% : 3,9-7,4) après la 1^{ère} dose et RR de 1,8 (IC 95% : 1,3-2,5) après la 2^{ème} dose ou pour RotaTeq avec un RR de 5,5 (IC 95% : 3,3-9,3) après la 1^{ère} dose et un RR de 1,7 (IC 95% : 1,1-2,6) après la 2^{ème} dose.

Dans la méta-analyse de Koch *et al.* (59), le risque additionnel d'IIA après la 1^{ère} dose était estimé à 1,7 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés lorsque l'âge préconisé de vaccination était respecté (deux doses de vaccin, espacées de quatre semaines, entre l'âge de 6 et 24 semaines) et de 5,6 pour 100 000 vaccinés si la vaccination était réalisée au-delà de l'âge de 3 mois.

Au total, l'indication de pratiquer la 1^{ère} dose de vaccination entre 3 et 16 semaines est basée sur le fait que l'incidence de survenue des IIA « naturelles » est plus basse à cet âge comparées à une tranche d'âge supérieure. La vaccination par rotavirus semble ne pas

influencer, voire semble diminuer l'incidence globale des IIA, probablement en diminuant le nombre d'IIA liés aux infections à rotavirus et autres virus de GEA, mais semble augmenter modérément leur incidence avant l'âge de 16 semaines.

Conclusion sur les données de littérature relatives aux autres effets secondaires

Les données de surveillance des effets secondaires, autres que les IIA, en vie réelle et à large échelle, telles que celles publiées en 2021 par Haber *et al.* (67) (CDC), une méta-analyse récente réalisée en 2021 par Bergman *et al.* (21) et une revue systématique de la littérature réalisée par Gigendil *et al.* (68) n'ont pas identifié de risques inattendus liés aux vaccins Rotarix et RotaTeq. En particulier il n'est pas retrouvé d'augmentation du nombre de cas de syndrome de Kawasaki chez les enfants vaccinés. En revanche une attention particulière doit être portée aux immunodéprimés dans l'entourage d'enfants vaccinés. En effet, après vaccination, le portage de la souche vaccinale peut perdurer pendant plusieurs mois avec une possibilité de transmission notamment à des sujets à risque de développer une GEA à souche vaccinale

Conclusion sur les données de pharmacovigilance

Au vue des données présentées de pharmacovigilance disponibles au niveau français, européen et mondial, aucun signal de sécurité particulier n'a été mis en évidence. Les profils de sécurité des vaccins Rotarix et RotaTeq correspondent à leurs RCP respectifs. Les derniers avis du PRAC sur les PSUR de Rotarix (13 février 2020) et RotaTeq (8 juillet 2021) ont conclu à une balance bénéfique/risque favorable, sans aucun signal de sécurité particulier. La surveillance de ces deux vaccins continue, avec des nouveaux rapports PSUR attendus pour juin 2023 pour Rotarix et mai 2024 pour RotaTeq.

Au niveau Français, une enquête de pharmacovigilance est toujours en cours, réalisé par le CRPV de Tours. Le prochain rapport, couvrant la période du 01/01/2020 au 31/12/2021, est attendu dans les prochains mois.

Au total, depuis les premières AMM, l'évaluation du lien éventuel entre IIA et ces vaccins contre les rotavirus a fait l'objet de nombreuses études et d'un suivi renforcé de la pharmacovigilance. Les données de surveillance après l'introduction des vaccins rotavirus montrent qu'il ne semble pas exister d'augmentation du nombre de cas global d'IIA mais bien un surrisque transitoire dans les 7 jours suivant la 1ère dose de vaccin.

4.3. Revue de la littérature des modélisations quantitatives de l'impact attendu sur les hospitalisations

Pour ce chapitre, ont été retenues une revue des modélisations quantitatives de l'impact attendu de la vaccination contre les rotavirus sur les hospitalisations publiée en 2020 (71) ainsi qu'une modélisation récente réalisée dans le contexte français (72).

Une revue de la littérature (71, 73) des modélisations quantitatives de l'impact attendu de la vaccination contre les rotavirus sur les hospitalisations a permis d'identifier 14 études. L'objectif principal de cette revue de littérature était de décrire les différentes approches méthodologiques et de caractériser le profil bénéfice-risque de la vaccination contre les rotavirus.

Les modèles ont été caractérisés selon différents critères²⁵. Au total, sur les 14 modélisations retenues, 6 concernaient uniquement Rotarix, 2 uniquement RotaTeq, 6 concernaient les deux vaccins dont 1 évaluait aussi 3 autres vaccins contre les rotavirus. Les principaux critères étudiés étaient l'efficacité et l'efficience des vaccins, la CV et l'incidence des IIA après vaccination. Neuf études ont été menées dans des pays à hauts revenus dont 2 en France.

Selon les 14 études incluses dans cette revue de littérature, la vaccination contre les rotavirus permettrait d'éviter 59 % (Australie) à 89,9 % (Angleterre) des hospitalisations liées aux GEA-RV et 32,1 % à 87,5 % des décès dus aux GEA-RV qui devraient survenir dans un scénario de non-vaccination chez les enfants de moins de 5 ans. Le taux d'hospitalisation liées aux IIA et le taux de mortalité liée aux IIA augmenteraient respectivement de 2,1 % (soit 6,9 [2,3–38,4] selon l'étude française de Ledent *et al.* 2018 (74)) à 21,9 % (soit 47 [25-81] selon l'étude française de Lamrani *et al.* 2017 (75)) et de 2,2% (0,1 [0,0–0,1] selon l'étude française de Ledent *et al.* 2018 (74)) à 17,8% (soit 0,1 [0,0-0,2] selon l'étude française de Lamrani *et al.* 2017 (75)) du fait de la vaccination chez les enfants de moins d'un an. Il faut noter cependant que ces projections ont été faites dans l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 92% (par Rotarix uniquement) dans une étude (Lamrani *et al.* 2017 (75)) et que les discordances observées pourraient s'expliquer par le choix sur les âges à la vaccination, mais également par les différents modèles de simulation utilisés et leurs paramètres d'entrée,

Globalement, en fonction des modèles utilisés, les ratios bénéfice/risque variaient de 190 à 1 624 hospitalisations pour GEA-RV évitées annuellement pour la survenue d'une hospitalisation pour IIA liée au vaccin, tandis que 71 à 743 décès liés aux GEA-RV seraient évités annuellement pour la survenue d'un décès pour cause d'IIA liée au vaccin.

Les multiples approches méthodologiques entre les différentes modélisations rendent difficile la comparaison de leurs résultats. Les ratios bénéfiques/risques variaient notamment en fonction du type de modèle, de l'épidémiologie des GEA-RV par pays, et du choix des paramètres alimentant le modèle : la différence entre les ratios estimés dans les 2 analyses françaises était par exemple expliquée par le choix de la période à risque considérée après vaccination (7 jours post-vaccination dans l'analyse de Ledent *et al.* versus 21 jours dans l'analyse de Lamrani *et al.*). Une seule modélisation néerlandaise avait pris en compte l'immunité indirecte dans son analyse (mais avec un excès de risque « optimiste » d'1 cas pour 50 000 enfants vaccinés).

Néanmoins, les résultats mis en évidence par ces différents modèles confirmaient unanimement le profil bénéfice/risque favorable de Rotarix et de RotaTeq.

Spécifiquement dans un contexte français, l'analyse récente de l'impact attendu de la vaccination contre les rotavirus sur les hospitalisations²⁶ réalisée par Escolano *et al.* (72) à partir d'une cohorte simulée d'enfants âgés de moins de 5 ans en 2018, a pris en compte l'immunité indirecte (par approximation mathématique et simulation d'intervalles) et envisagé plusieurs scénarii en fonction de différentes CV possibles (10%, 50% et 90 %) et de la

²⁵ modèles de simulation ou non, dynamique ou statique, probabiliste ou déterministe, intégrant des données agrégées ou individuelles, prenant en compte une baisse d'efficacité ou pas, ou d'une immunité de groupe ou pas, modèle ouvert/fermé, incluant des analyses de sensibilité ou pas

²⁶ nombre annuel d'hospitalisation évitée ou de décès pour GEA-RV chez des enfants de moins de 5 ans / nombre annuel d'hospitalisation ou de décès pour IIA chez des enfants de moins de 1 an

décroissance des taux d'anticorps (sans décroissance, décroissance linéaire ou accélérée²⁷) (cf. Tableau en annexe 11). Le modèle testé est une extension de celui de l'étude de Lamrani *et al.* (75). Les incidences annuelles de base des hospitalisations pour GEA-RV et des hospitalisations pour IIA ont été extraites à partir des données exhaustives du Système National SNDS : **le nombre annuel d'hospitalisation pour GEA-RV était estimé à 11 400 (IC 95 % : 8 770-14 500) et le nombre de base annuel d'hospitalisation pour IIA à 192 (IC 95% : 167-218) ; les incidences correspondantes étaient de 3,1/1 000 cas de GEA-RV chez les enfants de < 5 ans et de 2,8/10 000 cas d'IIA chez les enfants de < 1 an.** Le calcul de la protection indirecte prenait en compte l'efficacité indirecte en vie réelle selon la CV, l'efficacité directe et le nombre de reproduction R_0 initial (nombre de cas secondaires moyen par cas primaire). Une simulation a également été réalisée sans prendre en compte l'immunité indirecte. Le ratio bénéfices/risques est défini comme le rapport entre le nombre d'hospitalisations ou décès pour GEA-RV prévenus chez les enfants de moins de 5 ans, et le nombre d'hospitalisations ou décès pour invaginations intestinales associées à la vaccination chez les enfants de moins d'un an.

Ainsi, dans le scénario de base avec une CV de 10 % (proche de la CV actuelle) avec une diminution linéaire des taux d'anticorps, le ratio bénéfices/risques moyen pour les hospitalisations est estimé à 277 (IC 95% : 165- 462) et à 371,5 (IC 95% : 123,0-1 697) pour les décès, ce qui est déjà très favorable (cf. Tableau en annexe 11). Ce ratio diminue avec une CV croissante mais reste très favorable : il est estimé à 234,5 (IC 95% : 141,3-391,0) pour les hospitalisations et 317,0 (IC 95% : 106,5–1 425) pour les décès ; et pour une CV de 90%, il est estimé à 192,4 (IC 95% : 116,4-321,3) pour les hospitalisations et 257,8 (IC 95% : 87,0-1 209) pour les décès.

Ces simulations montrent que la contribution de la protection indirecte pour les bénéfices diminue avec une CV croissante (la proportion d'hospitalisations pour GEA-RV évitées par protection indirecte pour une CV de 10%, 50% et 90 % est respectivement de 40,2%, de 26,8% et 7,6%) (cf. Figure en annexe 11).

Il est intéressant de souligner qu'à une CV de 50 %, la protection indirecte permet de prévenir un quart des GEA-RV (ce qui constitue un argument pertinent lorsqu'il s'agit de l'introduction de la vaccination contre le rotavirus dans le calendrier vaccinal). Les analyses de sensibilité (différents scénarii testés quant à décroissance des taux d'anticorps) ont impacté de façon marginale les résultats.

Bien que ce modèle se soit basé sur des données de codage des hospitalisations (et non sur des données épidémiologiques de surveillance des IIA) et que la protection de groupe n'ait pas été appréciée en fonction de l'âge (cf. supra), il permet **de confirmer que le bénéfice apporté par la vaccination par Rotarix et RotaTeq en termes de réduction du fardeau de la maladie, reste largement supérieur au faible risque d'IIA dans le contexte français.**

Conclusion sur la revue de la littérature des modélisations quantitatives de l'impact attendu de la vaccinations contre les rotavirus sur les hospitalisations

²⁷ l'efficacité directe n'est pas maintenue chez les enfants de plus de 3 ans et revient à un niveau de protection indirecte à partir de l'âge de 4 ans

Plusieurs modélisations réalisées dans différents pays à hauts revenus ont montré des résultats très en faveur de la vaccination contre le rotavirus. Une modélisation prenant en compte la protection indirecte a permis de confirmer ce profil favorable dans un contexte français.

4.4. Acceptabilité en France

Aucune étude n'a été identifiée quant à l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre les rotavirus en France. Seule une enquête relative à la proposition de cette vaccination par des professionnels de santé a été rapportée ci-après.

Du 12 novembre au 17 décembre 2018, une enquête²⁸ (76) a été réalisée via le réseau InfoVac concernant la vaccination contre les infections à rotavirus. Au total, 1 335 professionnels de santé ont répondu à un questionnaire dont 62 % étaient pédiatres, 35 % médecins généralistes et 3 % d'autres spécialités. Parmi les participants, 61 % exerçaient en libéral, 13 % en centre de protection maternelle infantile et 12 % à l'hôpital. Il faut cependant souligner que cette enquête sélectionnait d'emblée des professionnels de santé sensibles à la vaccination en général (abonnés au réseau InfoVac).

Avant la suspension de la recommandation vaccinale en 2015, les résultats de cette enquête soulignent la plus grande implication des pédiatres autour de cette vaccination, avec 70,7 % d'entre eux qui la proposaient souvent voire systématiquement (contre 14,4 % des médecins généralistes répondants) et 54,5% des médecins généralistes qui ne la proposaient jamais (contre 11,3% des pédiatres). Lorsque cette vaccination était proposée, elle était acceptée plus d'une fois sur deux pour 32 % d'entre eux.

Depuis la suspension, 46 % des participants ont continué de proposer les vaccins contre les rotavirus. Les pédiatres ont continué de la proposer à la même fréquence (44,4 %) ou moins fréquemment (21,8 %) et 19,3 % des pédiatres ne la proposaient plus (contre 27,5 % des médecins généralistes).

Soixante pour cent des participants étaient favorables à la levée de cette suspension, avec encore une nette différence selon la spécialité : une grande majorité des pédiatres y sont favorables (76,7 %) contre 33 % des médecins généralistes répondants qui restent quant à eux plus mitigés. Si elle était levée, 95 % des professionnels de santé interrogés la proposerait (mais là encore elle serait systématiquement proposée par 79,3 % des pédiatres contre 30,8 % par les médecins généralistes) .

Si cette vaccination venait à être recommandée et remboursée, 63 % de ces professionnels de santé estiment qu'elle serait acceptée plus d'une fois sur deux par les parents. Plus d'un tiers (37 %) d'entre eux pense que cette vaccination devrait être intégrée au calendrier vaccinal.

Pour la moitié des professionnels de santé interrogés, le principal frein à l'acceptation de cette vaccination est l'information systématique des parents sur le risque d'IIA.

²⁸

<https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1575-lien-3-enquete-rotavirus-2018/file#:~:text=Du%2012%20novembre%20au%2017,12%25%20%C3%A0%20l'h%C3%B4pital.>

Ils témoignent que les documents fournis par Infovac et les sociétés savantes GPIP/AFPA pour leur communication auprès des parents sur les risques d'IIA ne sont que rarement utilisés. Cependant, dans le cas où la vaccination serait à nouveau recommandée, ils souhaiteraient que de nouveaux documents soient fournis à la fois par les autorités de santé et les sociétés savantes.

Conclusion sur l'acceptabilité

Aucune étude documentant l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre les rotavirus n'a été identifiée en France. Dans une enquête réalisée en 2018, 60% des professionnels de santé interrogés étaient favorables à la levée de la suspension de la recommandation de vaccination contre les infections à rotavirus (en sachant cependant que 62% des participants étaient des pédiatres). Cette enquête met également en lumière des positions différentes selon les spécialités, avec notamment 77% des pédiatres interrogés favorables à la levée de la suspension, vs 33% des médecins généralistes répondants, alors que ces derniers sont majoritaires parmi les vaccinoteurs. Pour la moitié des professionnels de santé interrogés, le principal frein à l'acceptation de cette vaccination est l'information systématique des parents sur le risque d'IIA.

4.5. Vaccinations concomitantes

Le diagramme de sélection des études concernant ce chapitre est décrit en annexe 6.

4.5.1. Co-administration des vaccins Rotarix et RotaTeq avec les vaccinations infantiles de routine

Selon la section 4.5 des RCP relative aux « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » respective pour chacun des 2 vaccins : Rotarix²⁹ et RotaTeq³⁰ peuvent être administrés simultanément avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [incluant les vaccins hexavalents (DTCa-HepB-IPV/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin Haemophilus influenzae de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin conjugué pneumococcique (VPC) et vaccin conjugué méningococcique du groupe C (MenCC). Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.

Depuis la précédente évaluation par le HCSP en 2013 (9), cette rubrique n'a pas fait l'objet de changement.

Ceci a été confirmé d'une part dans une étude randomisée de phase IV menée au Japon par le laboratoire MSD (77) ayant comparé chez 192 enfants âgés de 6 à 12 semaines, une administration concomitante de RotaTeq et de vaccins DTaP-IPV (n=94) (avec conformément à

²⁹ RCP du 14 01 2022

³⁰ RCP 01 12 2021

l'AMM a minima 4 semaines d'intervalle entre chaque co-administration) vs une administration échelonnée avec en alternance RotaTeq (visites 1, 3, 5) et les vaccins DTaP-IPV (visites 2, 4, 6) (n=96) (avec a minima entre 2 à 4 semaines d'intervalle). L'immunogénicité évaluée à 1 mois après la 3^e dose, du groupe avec co-administration n'était pas inférieure à celle du groupe avec administration échelonnée et le profil de tolérance était comparable dans les 2 groupes.

D'autre part, le laboratoire GSK a confirmé les mêmes résultats dans une même étude randomisée de phase IV (78) comparant une administration concomitante de Rotarix (visites V1 à J0, V2 à 1 mois) et de vaccins DTaP-IPV (visites V2 à 1 mois, V4 à 2 mois, V6 à 4 mois) (n=147) vs une administration échelonnée avec séparément Rotarix (visites V1 à J0, V3 à 1,5 mois) et les vaccins DTaP-IPV (visites V2 à 1 mois, V5 à 2,5 mois, V6 à 4 mois) (n=145).

4.5.2. Co-administration des vaccins Rotarix et RotaTeq avec des vaccins méningococciques

La revue systématique sans méta-analyse de Pereira *et al.* (79) réalisée par le laboratoire GSK a recherché les données de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité relative à la co-administration des vaccins contre le rotavirus avec les vaccins méningococciques durant la première année de vie des nourrissons. Sur les 12 études retenues, 11 fournissaient des données de tolérance, 5 des données d'immunogénicité, mais aucune ne fournissait de données d'efficacité.

Cette revue de la littérature montre que les taux de réponse IgA anti-rotavirus sont comparables entre les groupes d'enfants recevant une co-administration vs ceux recevant un vaccin contre les rotavirus seul ou séparément. Les taux de réponse anticorps neutralisant des génotypes spécifiques de rotavirus sont similaires pour le enfants recevant RotaTeq et NEISVAC (vaccin méningococcique du groupe C) concomitamment ou séparément. Ceci suggère l'absence d'interférence immunitaire, qui peut s'expliquer notamment par les voies d'administration différentes ainsi que ainsi que le type de vaccin et sa composition.

L'analyse de la tolérance s'est focalisée sur les évènements indésirables qui peuvent être associés à la vaccination contre les rotavirus (tels que la fièvre, diarrhée, vomissements, modification des habitudes alimentaires, invaginations intestinales) et n'a pas mis en évidence de nouveaux évènements avec la co-administration avec des vaccins pneumococciques. Dans la seule étude ayant comparé directement la co-administration de RotaTeq et NEISVAC avec une administration séquentielle, l'incidence des symptômes gastro-intestinaux semblaient plus faible dans le groupe à administration séquentielle que dans le groupe avec co-administration. Dans les études comparant une co-administration de routine des vaccins contre les rotavirus et les vaccins méningococciques à des schémas de vaccinations sans vaccins méningococciques, des taux similaires d'évènements indésirables sollicités ont été rapportés.

Les données de tolérance relative à la co-administration de vaccins contre les rotavirus (Rotarix ou RotaTeq selon les recommandations locales) et BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) étaient plutôt liées aux signaux déjà identifiés relatifs à BEXSERO, mais la réactivité de BEXSERO n'était pas impactée, ce qui confortait une co-administration en routine. Pereira *et al.* ont également inclus dans leur revue systématique, une étude menée au Royaume-Uni où la vaccination par BEXSERO a été introduite depuis septembre 2015, avec une 1^{ère} dose de BEXSERO recommandée en co-administration avec la 1^{ère} dose de vaccin contre le rotavirus (Rotarix) à l'âge de 2 mois. A ce jour, plus de 2 millions de nourrissons ont

reçu au moins une 1^{ère} dose de BEXSERO dans le cadre de ce programme. Les données de surveillance n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux significatifs de tolérance.

Conclusion sur les vaccinations concomitantes avec les vaccins contre les rotavirus

Conformément à ce que prévoient les RCP quant à l'administration concomitante de Rotarix ou de RotaTeq avec les vaccins infantiles de routine inscrits au calendrier vaccinal, les données récentes de la littérature montrent l'absence d'interférence immunitaire (voies d'administration différentes) ainsi qu'une bonne tolérance en cas de co-administration des vaccins contre les rotavirus, avec notamment les vaccins pneumococciques récemment recommandés en France pour l'ensemble des nourrissons.

4.6. Données médico-économiques

Pour comprendre l'impact potentiel d'un programme de vaccination universelle contre le rotavirus chez les nourrissons d'un point de vue médico-économique, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Avant de réaliser cette revue, les deux rapports du HCSP sur les programmes de vaccination universelle contre le rotavirus en France ont été examinés (80)(9), ainsi qu'une revue systématique de la littérature par l'ECDC qui a étudié toutes les évaluations économiques récentes des programmes de vaccination contre le rotavirus en Europe (2).

L'examen a porté sur toutes les évaluations économiques des programmes de vaccination contre le rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 à 24 semaines en bonne santé, ainsi que chez les nourrissons immunodéprimés ou atteints d'infection par le VIH. L'examen a porté sur les analyses dans lesquelles l'impact économique de la vaccination était comparé à celui d'un placebo ou de l'absence de vaccination, ou encore à celui des méthodes de prévention standard ou de la prise en charge. Les types de résultats pris en compte étaient les années de vie gagnées, les années de vie gagnées ajustées pour la qualité, les différentiels de coûts et le ratio différentiel coût-résultat. La revue a inclus toutes les études coût-efficacité, les études coût-utilité et les analyses d'impact budgétaire.

4.6.1. Evaluations économiques réalisées par le HCSP en 2006 et 2013

Le HCSP a réalisé une évaluation économique de la vaccination contre le rotavirus pour tous les nourrissons en France en 2013 (9). Celle-ci consistait en une mise à jour de l'analyse coût-efficacité précédemment réalisée pour un programme de vaccination universelle contre le rotavirus, publiée pour la première fois en 2006 (80).

Dans l'évaluation économique de 2006, un arbre de décision de Markov a été utilisé pour simuler le risque d'infection à rotavirus et les complications ultérieures dans une cohorte de 750 000 nourrissons âgés de 0 à 35 mois. La vaccination était supposée avoir lieu au cours des 4 premiers mois de la vie avec deux doses. Selon cette étude, le programme de vaccination universelle avec un vaccin monovalent aurait pu prévenir 89 000 cas de diarrhée, 10 500 hospitalisations et 8 décès par an, en supposant une couverture vaccinale de 75 % ; le programme de vaccination universelle aurait coûté 138 690 € par QALY gagné dans la perspective collective (sans toutefois tenir compte des coûts de productivité dus à la maladie), par rapport à l'absence de vaccination, sur la base d'un prix de 150 € pour le calendrier de vaccination à deux doses.

Selon les auteurs, le RDCR aurait pu être réduit à 32 720 € par QALY si le coût du vaccin avait été réduit d'un tiers et si l'incidence de la maladie avait augmenté de 100 %. À l'époque, le programme de vaccination proposé avait donc été considéré comme peu susceptible d'être coût-efficace, à moins que le prix du vaccin ne puisse être considérablement réduit.

Cette analyse de 2006 a été mise à jour pour l'évaluation du programme de vaccination contre le rotavirus par le HCSP en 2013. L'analyse originale a été mise à jour de plusieurs façons (cf. Tableau 1313 suivant).

Tableau 13 : Paramètres modifiés dans l'évaluation économique de 2013, et valeurs attribuées pour l'évaluation de 2006.

	Analyse 2006 (80)	Analyse 2013 (9)
Horizon temporel	3 ans	5 ans
Hospitalisations annuelles	18 000, liées au rotavirus	54 800 GEA, dont 19 000 liées au rotavirus
Coûts d'hospitalisation	1 240 €	1 122 €
Les GEA à rotavirus nosocomiales	Non inclus	Prises en compte
Efficacité vaccinale	Un taux constant	Variable
Les coûts de la vaccination (schéma complet)	Vaccin monovalent : 150 € (2 doses)	Vaccin monovalent : 137,8 € (2 doses) Vaccin pentavalent : 161,5 € (3 doses)
Résultats	138 690 € par QALY	86 000 € par QALY

Dans l'analyse de 2013, avec le vaccin monovalent, en supposant une couverture vaccinale de 75 %, l'analyse actualisée a donné des résultats coût-efficacité de 86 000 € par QALY gagné par rapport à l'absence de vaccination, soit une réduction de 52 690 € par QALY gagné par rapport à l'analyse de 2006. L'évaluation économique du vaccin pentavalent a donné un RDCR de 112 000 € par QALY gagné par rapport à l'absence de vaccination, plus élevé que le RDCR du vaccin monovalent. Cette analyse a estimé une réduction annuelle d'environ 11 000 hospitalisations par an sur 5 ans si un programme de vaccination généralisée contre le rotavirus était introduit.

4.6.2. Revue systématique menée par l'ECDC en 2017 sur les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus

L'ECDC a publié un avis des experts sur la vaccination contre le rotavirus chez les nourrissons en septembre 2017 (2). Une recherche documentaire a été effectuée pour toutes les analyses du rapport coût-efficacité des programmes de vaccination contre le rotavirus chez les nourrissons publiées entre le 1er janvier 1995 et le 14 février 2014 dans les États membres de l'UE/EEE. Les auteurs de la revue de l'ECDC ont effectué une recherche dans les bases de

données *PubMed*, *Embase* et *Cochrane* et n'ont inclus que les études ayant évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus chez les nourrissons.

Dans leur revue systématique des évaluations économiques des programmes de vaccination contre le rotavirus publiées jusqu'au 14 février 2014, les auteurs ont signalé que l'inclusion des coûts sociétaux et ou des bénéfices indirects positifs de la vaccination, tels que les réductions de l'incidence de la maladie dans les groupes d'âge non ciblés par la vaccination, affecte significativement les RDCR pour chaque analyse coût-efficacité.

Les évaluations économiques ont porté sur les programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus dans 10 États membres de l'UE/EEE d'Europe occidentale, avec les vaccins monovalents ou pentavalents. Toutes les évaluations économiques, à l'exception d'une évaluation menée aux Pays-Bas (81), ont examiné le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le rotavirus par rapport à l'absence de vaccination. Les RDCR rapportés variaient de valeurs inférieures à 20 000 € par QALY gagnée à plus de 200 000 € par QALY gagnée, en fonction des hypothèses de modélisation et d'évaluation économique ainsi que des valeurs des paramètres utilisés. Dans l'ensemble, les analyses considérées ont produit des résultats divergents.

Les principales différences entre les méthodologies de modélisation et d'évaluation économique portaient centrées sur les aspects suivants :

- La portée de chaque analyse, en termes de types de coûts inclus et de perspective utilisée. Lorsque les études rapportaient des résultats selon plusieurs perspectives, la perspective globale conduisait à de meilleurs ratio coût-efficacité que la perspective limitée au système de santé ;
- L'horizon temporel était généralement compris entre 3 et 5 ans mais quelques études portaient sur un horizon temporel plus long (50 ans ou « vie entière »). Un horizon temporel plus long semblait conduire à un meilleur rapport coût-efficacité ;
- Les taux d'actualisation des coûts et bénéfices futurs étaient le plus souvent égaux et compris entre 3 et 4 %. Dans quelques études, les taux d'actualisation des bénéfices étaient inférieurs à ceux des coûts. Lorsque l'horizon temporel était très long, les taux d'actualisation étaient réduits après un certain temps ;
- Le choix des paramètres épidémiologiques (situation épidémiologique à l'initiation du programme, efficacité du vaccin) ainsi que les coûts d'utilisation des ressources de santé (spécifiques à chaque pays et étude, y compris le coût du schéma vaccinal complet, qui variait de 79 à 187 Euros) ;
- Le choix de la structure de la modélisation épidémiologique, notamment l'utilisation de modèles statiques ou dynamiques, les derniers prenant en compte les effets indirects potentiels de la vaccination sur les populations non vaccinées ;
- Le taux de couverture vaccinale, qui variait de 75 % à 100 %.

L'ECDC a identifié plusieurs aspects des analyses économiques des programmes de vaccination contre le rotavirus qui doivent être développés dans les recherches futures :

- L'analyse économique était un processus nouveau pour certains pays où cette pratique n'avait pas été utilisée dans le passé pour déterminer la politique de santé ;
- Le partage des modèles de prise de décision économique en matière de santé devrait être encouragé entre les États membres de l'UE/EEE ;

- Des analyses de l'impact des vaccins devraient être menées pour aborder les questions d'incertitude dans les valeurs des paramètres et les hypothèses de modélisation structurale, facilitant peut-être les mises à jour des analyses économiques publiées.
- Un tableau des résultats avec les détails de chaque analyse économique considérée dans l'examen est reproduit dans le Tableau 30 en annexe 15.

4.6.2.1. Examen des analyses effectuées en France

Trois évaluations économiques spécifiques à la France étaient incluses dans la revue systématique de l'ECDC, à savoir, Yamin *et al.* 2016 (82), Melliez *et al.* 2008 (80) et Standaert *et al.* 2008 (83). Ces trois publications étaient des analyses coût-utilité, rapportant leurs résultats en termes de ratio coûts-résultats.

Les résultats des trois analyses coût-utilité étaient très différents : Yamin *et al.* (82) a rapporté un RDCR de 28 500 € par QALY, Melliez *et al.* (80) un RDCR de 138 690 € par QALY et Standaert *et al.* un RDCR de 44 583 € par QALY. Plusieurs différences structurelles entre les analyses et leurs hypothèses ont contribué à ces différents résultats :

- L'étude de Melliez *et al.* (80) n'a pas pris en compte les infections nosocomiales dans leurs analyses, ce qui a sous-estimé la charge de morbidité attribuable au rotavirus par rapport aux deux autres études et a donc sous-estimé l'impact potentiel de la vaccination, augmentant ainsi le RDCR ;
- Melliez *et al.* (80) ont également considéré tous les coûts et bénéfices sur un horizon temporel de seulement 3 ans, contre 50 ans pour l'étude de Yamin *et al.* et tous les coûts et bénéfices sur une durée de vie moyenne pour Standaert *et al.* (83) ;
- Différents coûts de vaccination supposés (Yamin *et al.* : 115 € et 135 € ; Melliez *et al.* : 150 € ; Standaert *et al.* : 114 €) auront également contribué aux différents résultats, bien que probablement dans une moindre mesure que les raisons susmentionnées.

Les données épidémiologiques, en particulier les données relatives à l'incidence des infections à rotavirus, ne diffèrent pas beaucoup entre chaque analyse.

- Yamin *et al.* (82) ont utilisé les données du réseau français Sentinelles pour 2008 à 2013 sur les infections gastro-entériques et ont estimé l'incidence des infections à rotavirus en utilisant une proportion de ces infections gastro, bien qu'ils ne précisent pas quelle était cette proportion. Ils ont calibré leur modèle de manière à ce qu'il présente un nombre moyen de 296 500 infections annuelles à rotavirus chez les enfants âgés de moins de 5 ans, conformément aux données du HCSP de 2010 ;
- Melliez *et al.* (80) ont utilisé les données d'incidence de Sentinelles de 1992 à 2002 pour les diarrhées chez les enfants âgés de moins de 3 ans, puis ont estimé la proportion de cas de diarrhées qui étaient dus à des infections à rotavirus en supposant que 27 % des infections diarrhéiques étaient dues à des rotavirus de novembre à avril, le 0 % pour le reste de l'année. Ils ont estimé que 182 000 cas de rotavirus se produisaient chaque année dans le groupe d'âge de moins de 3 ans ;
- Standaert *et al.* (83) ont été moins clairs dans leur méthodologie, mais ils ont rapporté que leur modèle estimait 299 956 cas de diarrhée par an chez les enfants de moins de 5 ans, et ils ont supposé que tous ces cas de diarrhée étaient dus à une infection à rotavirus.

Il est donc peu probable que les différences entre les RDCR de chaque analyse soient dues aux données épidémiologiques utilisées dans chaque analyse.

Néanmoins, l'inclusion des infections nosocomiales et l'évaluation de tous les coûts et bénéfices attribuables à la vaccination contre le rotavirus sur un horizon temporel plus long de trois ans suggère que le RDCR d'un programme de vaccination universelle en France pourrait être inférieur à 50 000 € par QALY.

4.6.3. Revue de la littérature réalisée par la HAS

Pour compléter les rapports du HCSP et de l'ECDC, la HAS a réalisé une revue de la littérature afin d'identifier toutes les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus ayant une pertinence pour la situation française, c'est-à-dire dans les pays à haut revenu. La recherche documentaire a été menée pour trouver toutes les publications pertinentes du 1er janvier 2015 au 31 mars 2022 dans les bases de données *Embase*, *Medline*, *Cochrane* et *Science Direct*, publiées en anglais ou en français. L'objectif était de trouver la revue systématique publiée sur le sujet qui était de la meilleure qualité et la plus pertinente pour la situation française, ainsi que les évaluations économiques individuelles qui n'ont pas été prises en compte par cette revue ni par les rapports de l'ECDC et du HCSP.

Cette revue de la littérature a identifié 19 revues systématiques de la littérature, dont l'une était également une méta-analyse d'études coût-efficacité. En utilisant la grille AMSTAR-2 pour l'évaluation des revues systématiques, deux revues systématiques ont été classées de faible qualité, 16 revues systématiques ont été classées de très faible qualité, et la seule revue systématique avec méta-analyse a également été classée de très faible qualité (cf. Annexe 12). Les deux revues systématiques les mieux classées portaient sur des évaluations économiques réalisées dans des pays à faible ou moyen revenu, qui, de ce fait, n'étaient pas transposables à la situation française. Parmi les autres publications de très faible qualité (cf. Annexe 12), la revue la plus pertinente pour la situation française était la revue systématique de Kotirum *et al.* (84), publiée en 2017, qui était une revue systématique des évaluations économiques des vaccins contre les rotavirus provenant de pays à revenu élevé, intermédiaire et faible.

La revue systématique de Kotirum *et al.* (84) a identifié les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus en recherchant les publications pertinentes dans les bases de données *Medline*, *Embase*, NHS EED, EconLit, *CEA Registry*, *SciELO*, *LILACS*, *CABI-Global Health Database*, *Popline*, *World Bank - eLibrary* et *WHOLIS*. La recherche a été menée pour les publications qui ont été publiées jusqu'en novembre 2015. Les publications ont été sélectionnées sur la base des directives de l'OMS des évaluations économiques des programmes de vaccination et évaluées à l'aide de la liste de contrôle CHEERS.

Au total, 46 des évaluations économiques prises en compte par Kotirum *et al.* concernaient des programmes de vaccination contre le rotavirus pour les pays à revenu élevé, y compris les publications de plusieurs pays non européens à haut revenu qui n'ont pas été prises en compte dans l'analyse documentaire de l'ECDC. Trente-trois d'entre elles ont estimé que la vaccination des enfants contre le rotavirus était une intervention coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination, en fonction d'un seuil prédéterminé. Toutes les évaluations économiques, à l'exception d'une évaluation menée aux Pays-Bas (81), ont examiné le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le rotavirus par rapport à l'absence de vaccination. La définition du seuil coût-efficacité variait entre les différentes analyses, plusieurs

publications se référant au seuil de l'OMS pour le rapport coût-efficacité (trois fois le produit intérieur brut par habitant (85)) et d'autres utilisant des seuils propres à chaque pays. Neuf de ces analyses ont estimé que la vaccination contre le rotavirus permettait de réaliser des économies. Le tableau en annexe 14 résume ces évaluations et leurs résultats.

L'utilisation de la perspective collective a réduit le RDCR pour les analyses qui ont mené leur évaluation économique selon plus d'une perspective. En effet, pour certaines analyses, l'utilisation de la perspective collective a permis à un programme de vaccination coût-efficace de devenir une économie.

Le vaccin monovalent Rotarix présentait généralement un RDCR inférieur à celui du RotaTeq pentavalent, et dans les comparaisons directes, le vaccin RotaTeq était dominé par le vaccin Rotarix dans certains cas dans les analyses du Canada et de l'Argentine (86, 87) en raison de l'estimation de coûts de mise en œuvre plus élevés et de l'efficacité supposée plus faible (c'est-à-dire moins de QALYs gagnées) du vaccin pentavalent par rapport au vaccin monovalent.

Les comparaisons des résultats entre analyses économiques doivent tenir compte des différentes méthodes de chaque analyse. Certaines analyses incluent explicitement l'incidence des infections nosocomiales dans leur évaluation de la charge de morbidité (et donc de l'impact potentiel de la vaccination contre les rotavirus), tandis que d'autres analyses ne l'ont pas précisé, et d'autres encore ont spécifié que les infections nosocomiales n'étaient pas incluses, généralement en raison d'un manque de clarté des données permettant de déterminer quelles infections étaient nosocomiales ou non. D'autres différences structurelles dans les analyses économiques incluent l'utilisation de l'actualisation des coûts et bénéfices futurs, le taux d'actualisation le plus élevé étant de 5% et le plus bas de 0%.

Deux évaluations économiques ont utilisé des modèles dynamiques (Atkins *et al.* (88), Shim *et al.* (89)) qui incluaient intrinsèquement les effets protecteurs indirects de la vaccination sur les enfants non vaccinés, tandis que les autres évaluations économiques des programmes de vaccination contre le rotavirus ont utilisé des modèles statiques de différentes formes, qui n'incluaient pas les effets protecteurs indirects de l'immunité de groupe. Atkins *et al.* ont rapporté que la vaccination contre le rotavirus en Angleterre et au Pays de Galles était coût-efficace ou très coût-efficace (RDCR de -3 322 £ par QALY à 27 133 £ par QALY, selon l'hypothèse du coût du vaccin, l'impact sur l'immunité de groupe et le taux de déclin de l'immunité), Shim *et al.* ont rapporté que le même programme de vaccination aux États-Unis était plus susceptible d'être coût-efficace lorsqu'on considère l'impact de l'infection sur un soignant en utilisant la perspective collective plutôt que la perspective du système de santé.

Seules les évaluations économiques de Fisman *et al.* (86), Shim *et al.* (89) et Zhou *et al.* (90) ont inclus les effets indésirables liés à la vaccination dans leurs analyses. La plupart des évaluations économiques ont utilisé des données provenant de grands essais cliniques qui n'ont pas signalé d'événements indésirables tels que l'invagination après la vaccination, mais les analyses plus récentes qui ont été prises en compte dans la revue systématique de Kotirum *et al.* (84) ont bénéficié de données observationnelles signalant une légère augmentation du risque d'invagination. La prise en compte de ces événements indésirables induits par le vaccin n'a pas eu un impact important sur le rapport coût-efficacité du programme de vaccination, les trois analyses indiquant que la vaccination pouvait être coût-efficace, voire très coût-efficace.

Parmi les huit publications individuelles identifiées non-incluses dans la revue de Kotirum *et al.* ayant rapporté les résultats des évaluations économiques des programmes de vaccination,

une seule était pertinente pour la situation française³¹. Il s'agit de l'évaluation économique de la vaccination universelle des nourrissons contre le rotavirus aux Pays-Bas publiée par Bruijning-Verhagen *et al.* (91) en 2018, qui constituait une mise à jour d'une analyse publiée en 2013 (81) et discutée dans la revue de Kotirum *et al.* (84) Dans la première analyse publiée en 2013, les auteurs estimaient le ratio coût-utilité de Rotarix et RotaTeg aux Pays-Bas du point de vue du système de santé, en supposant un coût total de 75 € par schéma de vaccination complet et une couverture vaccinale de 88 %. L'analyse incluait les infections nosocomiales. Les auteurs n'ont pas fait de distinction entre les deux vaccins dans leurs résultats. Les auteurs ont rapporté le coût-utilité de la vaccination contre le rotavirus des nourrissons à risque par rapport à l'absence de vaccination (2 600 € par QALY, rapporté en euros 2011), puis le coût-utilité de la vaccination universelle contre le rotavirus des nourrissons par rapport à l'absence de vaccination (60 200 € par QALY). Le rapport coût-utilité incrémental était de 162 000 € par QALY en comparant la vaccination universelle à la vaccination des groupes à risque. Dans l'analyse actualisée publiée en 2018, le coût du schéma vaccinal a été mis à jour (135 € par schéma pour le programme de vaccination du groupe à risque, 75 € par schéma pour la vaccination universelle, en euros 2016). Les auteurs ont déclaré qu'une analyse actualisée était nécessaire en raison de l'état endémique plus faible du rotavirus aux Pays-Bas, des preuves émergentes d'une protection indirecte contre l'infection à rotavirus chez les nourrissons non vaccinés et de la nécessité d'inclure des informations supplémentaires concernant le rapport risque/bénéfice de la vaccination (plus précisément un risque d'invagination induite par le vaccin de 1/50 000, dont 4,8 % des cas entraîneraient des complications). Là encore, les auteurs n'ont pas fait de distinction entre les deux vaccins dans leurs résultats. Les auteurs ont rapporté le ratio coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus des nourrissons à risque par rapport à l'absence de vaccination (économies de coûts), puis le coût-efficacité de la vaccination universelle contre le rotavirus des nourrissons par rapport à l'absence de vaccination (51 277 € par QALY) du point de vue collectif. Le rapport coût-utilité différentiel était de 149 282 € par QALY en comparant la vaccination universelle à la vaccination des groupes à risque.

4.6.4. Conclusion sur les données médico-économiques

Conclusion sur les données médico-économiques

La majorité de la littérature publiée concernant les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons ou des enfants contre le rotavirus se concentre sur les pays à faible ou moyen revenu. Cependant, les évaluations économiques menées dans les pays à revenu élevé montrent que le programme de vaccination peut être coût-efficace voire très coût-efficace, dans certaines conditions et selon les seuils retenus que l'analyse soit menée du point de vue du système de santé ou du point de vue collectif.

L'inclusion de la protection indirecte des enfants non vaccinés n'est pas universellement adoptée par les évaluations économiques publiées, ce qui risque de sous-estimer l'impact potentiel des programmes de vaccination. Cependant, toutes les évaluations économiques n'ont pas pris en compte l'impact des événements indésirables induits par la vaccination, tels que l'invagination, mais les quelques évaluations qui l'ont fait aient indiqué que cela

³¹ Les autres études se rapportaient des résultats issus des pays à faibles revenus, où les coûts des vaccins sont différents à ceux pratiqués en Europe, de ce fait les résultats des analyses économiques ne sont pas extrapolables.

n'avait pas eu d'impact sur les résultats favorables du rapport coût-efficacité de leurs évaluations.

Certaines études ont comparé le rapport coût-efficacité des vaccins Rotarix et RotaTeq, rapportant que le Rotarix présente généralement des RDCR plus favorables, et domine parfois le vaccin RotaTeq. Un petit nombre d'études ont indiqué que le programme de vaccination le plus coût-efficace était la vaccination des nourrissons présentant un risque accru d'infection à rotavirus, plutôt qu'un programme de vaccination universelle. Cependant, la vaccination universelle peut être coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination.

Aucune évaluation économique des programmes de vaccination universelle contre le rotavirus en France n'a été publiée depuis l'avis du HCSP de 2013, qui concluait que le RDCR pour le Rotarix monovalent était de 86 000 € par QALY et que le RDCR pour le RotaTeq pentavalent était de 112 000 € par QALY. L'évaluation économique la plus récente de la vaccination des nourrissons contre le rotavirus a été réalisée aux Pays-Bas en 2018 et a rapporté que la vaccination universelle des nourrissons produisait les réductions les plus importantes de la charge de morbidité attribuable au rotavirus, la vaccination ciblée des nourrissons à risque était coût-efficace alors que le programme de vaccination universelle avait un RDCR de 51 277 € par QALY du point de vue collectif.

5. Synthèse des auditions de parties prenantes

Rappel des questions soumises aux parties prenantes :

- Quels seraient les principaux bénéfices attendus de la vaccination contre les rotavirus ?
- Quels sont les risques associés à la vaccination contre les rotavirus ? sont-ils de nature à remettre en cause l'intérêt de cette vaccination ?
- Quels points de vigilance sont à considérer d'un point de vue opérationnel pour éviter la prise en charge tardive des cas d'invaginations intestinales aiguës ?
- Quelle serait la place de la vaccination contre les rotavirus dans le calendrier actuel des vaccinations des nourrissons ?

5.1. Audition du Collège de la Médecine Générale (CMG) / Serge Gilberg

Le CMG regrette ne pas disposer de données épidémiologiques récentes françaises sur la part des rotavirus dans les gastroentérites du nourrisson, en particulier pour ceux qui sont hospitalisés pour cette cause (pas de données identifiées sur le site de Santé publique France, ni du réseau Sentinelles, ni du CNR rotavirus). En l'état actuel de leurs connaissances, le bénéfice attendu de la vaccination contre les rotavirus serait surtout :

- d'éviter les très rares cas de décès,
- de diminuer les hospitalisations surtout en période hivernale,
- de diminuer les coûts de ces hospitalisations.

Le CMG propose que certaines populations de nourrissons dans des milieux de grande précarité pourraient bénéficier de cette vaccination de même que des nourrissons susceptibles de voyager dans des zones de forte endémicité avec peu de possibilités d'accès aux solutés de réhydratation.

Le CMG souhaiterait une mise à jour du coût/bénéfice de la vaccination, en particulier en intégrant l'augmentation des recours pour suspicion d'IIA post vaccinale.

Le CMG rappelle les risques associés à la vaccination contre les rotavirus rapportés dans les avis du HCSP de 2013 et de 2015. Il souligne ne pas disposer des données de recours aux urgences ou aux hospitalisations de nourrissons pour suspicion d'IIA à la suite d'une vaccination contre le rotavirus en France. Le CMG rapporte qu'une augmentation est retrouvée dans des pays qui ont introduit la vaccination et cite en exemple 2 études (8, 92).

Le CMG estime qu'à ce jour, il ne dispose pas de nouvelles données de sécurité qui modifierait le bénéfice risque et qui feraient modifier l'avis du HCSP de 2015, ce compte tenu des difficultés de vigilance abordées ci-après.

Le CMG estime que malheureusement, les conditions démographiques et la crise sanitaire limitent les capacités de recours aux professionnels de santé, en particulier en urgence que ce soit en ambulatoire ou à l'hôpital. Cela risque d'entraîner un retard au diagnostic d'IIA. Le

CMG rappelle que le geste vaccinal nécessite un temps d'information de décision médicale partagée dans un cadre adapté. Le CMG craint que le dernier avis de la CTV favorisant la vaccination par d'autres professionnels de santé que les médecins contribuent à « banaliser le geste vaccinal » et à démotiver les médecins à prendre le temps nécessaire pour expliquer les conséquences possibles de cette vaccination ainsi que la surveillance nécessaire pendant les 7 premiers jours.

D'autre part les vaccins contre le rotavirus doivent être administrés avec prudence chez les personnes en contact proche avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur. Le CMG souligne que cela nécessite une vigilance accrue sur la connaissance des risques potentiels du nourrisson et de son entourage.

Cette vaccination ciblerait les 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 CMG note que le vaccin Bexsero est déjà recommandé à 3 et 5 et 12 mois. Cette vaccination est recommandée mais pas obligatoire, ce qui peut à nouveau être source d'interrogations. A ce jour cette recommandation n'est ni connue, ni suivie par les médecins généralistes. Le CMG s'interroge et pense qu'il est difficile d'ajouter la vaccination contre les infections à rotavirus au calendrier vaccinal lors de ces séances de vaccination. De plus, il n'a pas connaissance d'études d'immunogénicité en cas d'association de vaccination Bexsero + Rotavirus.

En résumé, avec les données actuellement disponibles, le CMG estime que le bénéfice risque individuel n'est pas en faveur de la vaccination, mais qu'il peut y avoir un bénéfice collectif compte tenu des difficultés de l'hôpital. Certaines populations de nourrissons dans des milieux de grande précarité pourraient peut-être bénéficier de cette vaccination de même que des nourrissons susceptibles de voyager dans des zones de forte endémicité avec peu de possibilités d'accès aux solutions de réhydratation.

Le CMG pense qu'il serait utile d'interroger le comité national d'éthique sur la pertinence de cette vaccination qui aurait pour but essentiel de préserver les ressources hospitalières.

5.2. Audition du Conseil national professionnel de Pédiatrie (CNPP) / Robert Cohen, Hervé Haas et Christelle Gras-Leguen

Le CNPP soutient fortement la recommandation de vaccination contre les infections à rotavirus. Il rappelle que la motivation d'une recommandation en faveur de cette vaccination n'est pas de prévenir les décès qui restent rares, mais les formes graves et hospitalisations, qui sont notamment observées plus fréquemment, comme pour de nombreuses maladies infectieuses dans les milieux défavorisés. Tous les enfants contractent des infections à rotavirus durant les premières années de vie et le plus souvent de façon symptomatique. L'impact médico-économique serait majeur (absentéisme, arrêt de travail pour enfant malade). Le poids de la maladie est donc conséquent pour l'hôpital, les urgences pédiatriques et en ambulatoire. Les épidémies d'infections à rotavirus sont intenses et surviennent en hiver, concomitamment d'épidémies de grippe ou de bronchiolite, ce qui génèrent une augmentation majeure du délai

de prise en charge dans un contexte de fortes tensions des ressources hospitalières et de réduction de l'offre de soins (et pas seulement dans les déserts médicaux), déjà rudement mis à l'épreuve durant la pandémie de Covid-19. Or l'application des mesures sanitaires renforcées en début de pandémie a provoqué une diminution de la circulation de différents virus, créant un certain degré de « dette immunitaire », ce qui aurait pour conséquence la résurgence des cas de GEA-RV.

Le CNPP rapporte les données du réseau OSCOUR et les données ambulatoires du réseau PARI confirmant le poids de la maladie sur le système de santé (300 000 passages aux urgences, 5% des urgences pédiatriques, 17% des hospitalisations).

Il souligne que les infections à rotavirus sont la première cause d'infection associée aux soins en pédiatrie dans les services et aux urgences du fait de la haute résistance de ce virus aux techniques de désinfection.

Le CNPP rappelle le risque historique important d'IIA mis en évidence avec les vaccins contre les rotavirus de première génération. Les vaccins de seconde génération exposent à un risque moindre mais permettent de préciser la courbe de survenue d'IIA au décours d'une vaccination, avec un pic entre le 4^e et 7^e jour suivant la première dose, laissant peu de doute quant à l'imputabilité aux vaccins. Le CNPP souligne que le pic des IIA naturelles survient plutôt entre 4 et 12 mois, avec différents facteurs de confusion possibles (accès prolongé de pleurs, vomissements, douleurs abdominales voire sang dans les selles) donc difficile cliniquement à mettre en évidence. Or, naturellement cet évènement survient rarement à 2 mois de vie, cette fenêtre étroite du risque de survenue après vaccination pourrait finalement ne pas être un désavantage pour établir le diagnostic. **Le recours à l'échographie permet un diagnostic précoce, bien connu des radiologues eux-mêmes, ainsi qu'une intervention rapide. Le CNPP insiste sur le fait qu'aucun pays n'ayant mis en œuvre cette vaccination ne l'a arrêtée**, sans entraîner d'augmentation de l'incidence des IIA globales, confirmant qu'il s'agit d'un risque faible. Le CNPP rapporte même une étude (8) où l'incidence des IIA globales a diminué après l'introduction de la vaccination contre les rotavirus. Il cite également une autre étude (7) rapportant que le risque d'IIA est multiplié par 11 au décours d'une gastroentérite plaidant pour un rôle éventuel du rotavirus.

Selon le CNPP, d'un point de vue opérationnel pour éviter la prise en charge tardive des cas d'IIA, il faut centrer les efforts sur les professionnels de santé et non sur les parents. Les symptômes d'IIA sont suffisamment bruyants et intenses pour justifier d'une consultation, plaçant les professionnels de santé et en particulier les urgentistes en première ligne. Ces derniers doivent donc être suffisamment informés du risque au décours de la première dose.

Le CNPP donne des exemples de risque de survenue d'évènements rares pour d'autres vaccinations pour lesquelles l'accent n'est pas mis quant à une information systématique donnée aux parents, oralement ou par écrit.

Pour le CNPP, comme il s'agit d'un vaccin oral, la place de la vaccination dans le calendrier actuel ne pose aucune difficulté à l'introduire à 2, 3 et 4 mois de vie. Les effets indésirables potentiels n'ont pas lieu en même temps que ceux induits par le pentavalent, le PCV, le vaccin contre le méningocoque B ou C. De plus la douleur liée aux injections vaccinales pourrait être réduites par les vaccins rotavirus (leur administration préalable semble aussi efficace que de l'eau sucrée pour en atténuer les manifestations).

De plus, le CNPP souhaiterait que la CTV se positionne tout particulièrement dans ses recommandations vaccinales, sur la conduite à tenir face à des mères sous immunosuppresseurs ou biothérapie, sur les prématurés, et sur l'administration hors AMM pour RotaTeq avec 2 doses (sur la base d'études cas-témoin et de l'expérience québécoise). D'autre part, des effets collatéraux sont rapportés dans la littérature tels que la réduction du taux d'hospitalisation pour convulsions avant 5 ans, la diminution du taux de diabète de type 1, et la diminution de nouveaux cas de maladie cœliaque chez les enfants vaccinés.

5.3. Audition de l'Union des Familles Laïques (UFAL) / Françoise Lipchitz

L'évitement de la maladie serait le principal bénéfice attendu de la vaccination. La vaccination peut entraîner des diarrhées, des vomissements et des IIA.

Les questions étant très techniques, l'UFAL se réfère à un document de la HAS publié en 2016 : « prenant en compte les conséquences individuelles et collectives attendues de la vaccination :

- un faible gain individuel en qualité de vie ;
- une réduction de la mortalité qui ne peut être que limitée ;
- un risque accru d'invagination intestinale aiguë associée à la vaccination et dont les conséquences sont mal évaluées ;
- une réduction des coûts de prise en charge des gastroentérites à rotavirus en France qui ne compenserait pas les dépenses supplémentaires liées au remboursement du vaccin au prix revendiqué ;
- le risque que le vaccin ne bénéficie pas à ceux qui en ont le plus besoin dans la mesure où selon le HCSP (2013), les « données plaident en faveur de l'hypothèse d'un lien entre risque de décès lié à rotavirus et les conditions socio-économiques ou socio-culturelles défavorables » qui pourraient également rendre l'accès à la vaccination plus difficile. »

En l'absence de données complémentaires rassurantes depuis 2016, l'UFAL maintiendrait une recommandation de prudence vis-à-vis de cette vaccination.

L'UFAL ne voit pas de place pour cette vaccination dans le calendrier vaccinal actuellement déjà très chargé.

6. Recommandation vaccinale

En 2013, le HCSP avait recommandé l'introduction de la vaccination contre les infections à rotavirus dans le calendrier vaccinal des nourrissons, 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. En avril 2015, la notification d'effets indésirables graves survenus après cette vaccination avait conduit le HCSP à suspendre³² la recommandation de vaccination universelle des nourrissons contre les infections à rotavirus en France. Suite à cette suspension, la Commission de Transparence avait rendu en 2015 des avis jugeant le SMR des vaccins Rotarix et RotaTeq insuffisant.

A la lumière des nouvelles données disponibles, en particulier les données de pharmacovigilance rassurantes au niveau international et le l'impact très favorable constaté dans les pays ayant introduit la vaccination contre les rotavirus chez tous les nourrissons, la Haute Autorité de Santé (HAS) a souhaité réévaluer la stratégie de vaccination contre les infections à rotavirus chez les nourrissons et définir la place des vaccins Rotarix et RotaTeq dans cette stratégie.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

Les données épidémiologiques et génotypiques des infections à rotavirus (GEA-RV) en France

Le rotavirus est un virus responsable de gastroentérites aiguës (GEA), qui atteint en particulier les nourrissons et les jeunes enfants. Des expositions répétées au rotavirus se produisent tout au long de la vie, mais après une infection ou une vaccination dans la petite enfance, la majorité des infections sont bénignes ou asymptomatiques.

La distribution saisonnière des épidémies de GEA-RV s'étale en France principalement entre décembre et avril avec de faibles variations selon les années.

Les estimations actualisées de SpF portant sur les données épidémiologiques entre 2014 et 2019, rapportent **un fardeau des GEA-RV chez les enfants de moins de 3 ans** en France métropolitaine correspondant **en moyenne par saison épidémique hivernale à plus de 57 000 consultations chez le médecin généraliste, environ 28 000 passages aux urgences et plus de 20 000 hospitalisations.**

Les nourrissons de 0 à 11 mois sont la tranche d'âge la plus représentée pour ce qui est des passages aux urgences (42% des passages) et des hospitalisations (45% des hospitalisations). À contrario, ce sont les enfants de 12 à 23 mois qui sont les plus nombreux pour les consultations chez le médecin généraliste (43% des consultations).

Une GEA-RV peut exceptionnellement conduire au décès en cas de retard de prise en charge principalement chez les nourrissons âgés de moins de 1 an. En appliquant une méthode de calcul moins précise que celle réalisée dans le rapport HCSP de 2013 (non prise en compte

³² en raison « de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'invaginations intestinales aiguës (décès, résections) probablement liée à une prise en charge tardive et ne pouvant exclure que de telles situations se reproduisent ».

des décès Cépi-DC ni des décès extra-hospitaliers), le nombre estimé de décès attribuables à une GEA-RV serait de 16 décès pour les 5 saisons épidémiques, soit **3,2 décès par saison attribuable au rotavirus**.

Concernant les génotypes, une forte variabilité géographique et saisonnière est constatée en France. Le génotype G1, qui était largement prédominant depuis 2001, est en déclin depuis la saison 2015-2016. Le génotype G3 « equine-like » a émergé progressivement au cours des dernières saisons jusqu'à devenir prépondérant au cours de la saison 2019-20 avec une fréquence de 50,2%, mais a beaucoup moins circulé au cours de la dernière saison (2020-21) avec seulement 14,3% des souches détectées. En outre, les génotypes G2, G3, G4 et G9 sont également classiquement retrouvés au cours des épidémies de GEA-RV, avec toutefois des variations cycliques selon les saisons.

La disponibilité en France de deux vaccins contre les infections à rotavirus (Rotarix et RotaTeq)

Actuellement deux vaccins vivants à administrer par voie orale disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des GEA-RV en France.

Le vaccin Rotarix (Biologicals SA GSK) est un vaccin monovalent (G1P[8]) qui dispose d'une AMM depuis le 21 février 2006 et dont le schéma de vaccination nécessite l'administration de deux doses avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre les doses. La vaccination peut être initiée à partir de l'âge de 6 semaines et ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 semaines.

Le vaccin RotaTeq (Merck Sharp & Dohme) est un vaccin pentavalent (G1, G2, G3 et G4, et P1A[8]) qui dispose d'une AMM depuis le 26 juin 2006 et dont le schéma de vaccination nécessite l'administration de trois doses avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre chaque dose. La vaccination peut être initiée à partir de l'âge de 6 semaines et ne doit pas être poursuivie au-delà de 32 semaines.

Les recommandations vaccinales à l'étranger

Depuis 2013, **l'Organisation Mondiale pour la Santé recommande que les vaccins contre les rotavirus soient intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination**. En Europe, l'Académie européenne de Pédiatrie (EAP) et la Société européenne des maladies infectieuses pédiatriques (ESPID) préconisent une vaccination contre les infections à rotavirus à tous les enfants.

A ce jour, 127 pays dans le monde, dont 28 en Europe, recommandent la vaccination contre les infections à rotavirus de tous les nourrissons, avec pour certains plus de 10 ans de recul (Canada et Etats-Unis).

Les nouvelles données de pharmacovigilance en France et à l'international, en particulier sur les risques d'invagination intestinale aiguë (IIA) et les vaccins Rotarix et RotaTeq

Depuis 2014, **aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence que ce soit au niveau français, européen ou mondial**. Les récentes données de la littérature et les avis du

PRAC confirment une balance bénéfique/risque favorable, avec un profil de sécurité des vaccins Rotarix et RotaTeq correspondant à leurs RCP respectifs, à savoir un surrisque d'IIA jusqu'à six cas additionnels d'IIA pour 100 000 enfants dans les sept jours suivant la vaccination alors que l'incidence basale est estimée entre 25 à 101 pour 100 000 nourrissons.

D'autre part, le recours à l'échographie permet un diagnostic précoce des IIA, ainsi qu'une intervention rapide.

Les nouvelles données disponibles sur l'efficacité et l'impact des vaccins Rotarix et RotaTeq

La méta-analyse de la Cochrane de 2021 a fait le point sur les résultats d'essais cliniques conduits pour évaluer l'efficacité de la vaccination dans la prévention des GEA liées ou non au rotavirus. Chez les enfants suivis jusqu'à 2 ans dans les pays à faible mortalité, l'efficacité dans la prévention des cas de GEA-RV sévères était de 90% (RR=0,10 avec IC 95% : 0,07-0,14 ; N=18 145 sujets) pour Rotarix et de 96% (RR=0,04 avec IC 95% : 0,01-0,11 ; N=5 442 sujets) pour RotaTeq (niveau de preuve 1). Pour la prévention des GEA toutes causes confondues, l'efficacité de Rotarix était de 51% à 2 ans de suivi (RR=0,49, avec IC 95% : 0,40-0,60 ; N= 6 269 sujets).

Les estimations d'efficacité en vie réelle disponibles dans la littérature analysée confirment les résultats d'efficacité provenant d'essais cliniques randomisés. **Rotarix et RotaTeq s'avèrent très efficaces dans la prévention des GEA-RV prises en charge en consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus.**

Les deux vaccins conservent également en vie réelle la bonne efficacité vaccinale contre les GEA toutes causes observée dans les essais. Ils ont par ailleurs démontré une meilleure efficacité contre les formes graves d'infections à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou un passage aux urgences que contre celles traitées en ville. Rotarix et RotaTeq ont présenté une efficacité en vie réelle similaire.

En termes d'impact, dans les pays ayant introduit la vaccination universelle au niveau national avec une bonne couverture vaccinale (supérieure à 80%), la réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV variait de 65 à 84% chez les enfants éligibles en période post-vaccination.

Les résultats stratifiés par groupes d'âge ont permis de démontrer que l'efficacité de la vaccination ne décroît pas au moins durant la 2^{ème} année de vie. Des analyses stratifiées en fonction du statut socio-économique, suggéreraient que l'impact de la vaccination serait plus important chez les plus défavorisés.

Les données observationnelles récentes confirment en vie réelle une **bonne efficacité croisée de Rotarix et RotaTeq contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour**, estimée entre 88 et 90 % pour les souches homotypiques (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]) (niveau de preuve 1), avec une diminution observée d'environ 10% pour les souches partiellement ou totalement hétérotypiques (G9P[8] et G12P[8]) selon les études ou les vaccins considérés (niveau de preuve 2).

Les vaccins contre les rotavirus confèrent également une **protection indirecte dans les populations non vaccinées**, notamment chez les enfants non éligibles à la vaccination et chez les adultes âgés de 65 ans et plus (niveau de preuve 2). Cette efficacité indirecte, difficilement quantifiable, varie selon la couverture vaccinale, les saisons et les groupes d'âge considérés.

En outre, conformément à ce que prévoient les RCP quant à l'administration concomitante de Rotarix ou de RotaTeq avec les vaccins infantiles de routine inscrits au calendrier vaccinal (y compris le vaccin Meningocoque B), les données récentes de la littérature montrent l'absence d'interférence immunitaire (voies d'administration différentes) ainsi qu'une **bonne tolérance en cas de co-administration** des vaccins contre les rotavirus.

Les données issues de la littératures relatives aux modélisations quantitatives de l'impact attendu sur les hospitalisations

Plusieurs modélisations quantitatives réalisées dans différents pays à hauts revenus ont montré des résultats très en faveur de la vaccination contre le rotavirus. Une modélisation adaptée au contexte français et prenant en compte la protection indirecte a permis de confirmer ce profil très favorable en France avec, dans le scénario de base et selon une hypothèse de couverture vaccinale de 90%, un ratio bénéfices/risques moyen estimé à 277 (avec IC 95% : 165-462) pour les hospitalisations et à 371 (avec IC 95% : 123-1 697) pour les décès.

Les nouvelles données disponibles concernant l'acceptabilité des professionnels de santé vis-à-vis de la vaccination contre les rotavirus

Les résultats d'une enquête réalisée en 2018 révèlent une **acceptabilité des professionnels de santé** marquée par **une nette différence selon les spécialités** : alors que les pédiatres sont très favorables à la levée de la suspension de la recommandation de vaccination contre les infections à rotavirus (77% pour les pédiatres interrogés), les médecins généralistes interrogés étaient plus réservés (33% des médecins généralistes participants favorables). Aucune étude n'a documenté l'acceptabilité de cette vaccination par les parents en France.

Les évaluations économiques pertinentes pour la situation française concernant la vaccination des nourrissons contre les rotavirus

Les évaluations économiques menées dans les pays à revenu élevé montrent que **le programme de vaccination peut être coût-efficace voire très coût-efficace**, que l'analyse soit menée du point de vue du système de santé ou du point de vue collectif.

La protection indirecte des enfants non vaccinés et l'impact sur les infections nosocomiales ne sont pas toujours pris en compte dans les évaluations économiques publiées, ce qui sous-estime l'impact potentiel des programmes de vaccination. A contrario, les analyses médico-économiques ayant pris en compte l'impact des événements indésirables induits par la vaccination, tels que les invaginations intestinales, n'ont pas modifié les résultats favorables du rapport coût-efficacité.

La position des parties prenantes auditionnés par la Commission technique des vaccinations

Avec les données dont il disposait au moment de l'audition, le Collège de médecine générale (CMG) estime que le bénéfice risque individuel n'est pas en faveur de la vaccination, mais qu'il peut y avoir un bénéfice collectif compte tenu des difficultés de l'hôpital. Certaines populations de nourrissons dans des milieux de grande précarité pourraient peut-être bénéficier de cette vaccination de même que des nourrissons susceptibles de voyager dans des zones de forte endémicité avec peu de possibilités d'accès aux solutions de réhydratation.

Pour le Conseil national des professionnels en pédiatrie (CNPP), la motivation d'une recommandation en faveur de cette vaccination n'est pas de prévenir les décès mais les formes graves et hospitalisations, qui sont notamment observées, comme pour de nombreuses maladies infectieuses dans les milieux défavorisés. Le CNPP craint une résurgence des cas de GEA-RV suite à la « dette immunitaire » créée par l'application des mesures sanitaires renforcées durant la crise sanitaire liée à la Covid-19 ayant provoqué une diminution de la circulation de différents virus. Le CNPP souligne que le recours à l'échographie permet un diagnostic précoce des IIA, bien connu des radiologues eux-mêmes, ainsi qu'une intervention rapide. Le CNPP insiste sur le fait qu'aucun pays n'ayant mis en œuvre cette vaccination ne l'a arrêtée. Selon le CNPP, d'un point de vue opérationnel pour éviter la prise en charge tardive des cas d'IIA, il faut centrer les efforts sur les professionnels de santé et non sur les parents. Les symptômes d'IIA sont suffisamment bruyants et intenses pour justifier d'une consultation, plaçant les professionnels de santé et en particulier les urgentistes en première ligne. Ces derniers doivent donc être suffisamment informés du risque au décours de la première dose. Pour le CNP, comme il s'agit d'un vaccin oral, la place de la vaccination dans le calendrier actuel ne pose aucune difficulté à l'introduire à 2, 3 et 4 mois de vie.

En l'absence de données complémentaires rassurantes depuis 2016, l'Union des familles laïques (UFAL) maintiendrait une recommandation de prudence vis-à-vis de cette vaccination. L'UFAL ne voit pas de place pour cette vaccination dans le calendrier vaccinal actuellement déjà très chargé.

Au terme de son évaluation, la HAS recommande la vaccination contre les rotavirus de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, selon un schéma vaccinal à deux doses (à 2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent (Rotarix) et à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent (RotaTeq). Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d'assurer la complétude du schéma vaccinal avant l'âge limite (6 mois pour Rotarix et 8 mois pour RotaTeq).

La HAS recommande que l'information sur le risque d'IIA soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants à vacciner. Cette information doit préciser que l'IIA est un phénomène d'occlusion intestinale qui peut se produire spontanément, en dehors de toute vaccination contre les rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ces vaccins. Cette information doit faire expressément mention **des signes cliniques évocateurs d'IIA chez le nourrisson** (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements, pâleur, hypotonie, présence de sang dans les selles) et doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour un diagnostic précoce (recours à l'échographie) et une prise en charge médicale urgente (réduction de l'invagination par simple lavement), la gravité étant souvent le fait d'une prise en charge tardive.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (prescripteur, fournisseur et administrateur). Les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) doivent être sensibilisés à la survenue de ces symptômes dans cette tranche d'âge, tout particulièrement **dans les sept jours après la première dose.**

Le suivi renforcé de pharmacovigilance, relatif à la notification des IIA doit être poursuivi.

A ce stade, la HAS estime qu'il est prématuré d'envisager de rendre obligatoire cette vaccination. La HAS insiste sur le fait que dans le but d'obtenir rapidement des taux de couverture vaccinale significatifs, **des actions spécifiques devraient être conduites auprès des médecins généralistes** qui semblent actuellement réticents à cette vaccination. La HAS réévaluera la pertinence d'une obligation vaccinale au regard des premières données de couvertures vaccinales.

Ces vaccins, administrés par voie orale, peuvent être coadministrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Il est recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin.

Il est rappelé que leur administration doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements, ou ayant une maladie fébrile sévère aiguë (en veillant à ne pas dépasser l'âge limite).

D'autre part, la HAS recommande la poursuite de la surveillance des souches, qui serait cruciale pour documenter une éventuelle évolution de la prévalence des souches associées suite à l'introduction de la vaccination contre les infections à rotavirus.

Des travaux spécifiques sont à prévoir afin de discuter de la pertinence d'un schéma incomplet.

Il est rappelé que ces vaccins vivants doivent être administrés avec précautions (mesures d'hygiène après chaque change) chez les enfants en contact étroit avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

La HAS rappelle que Rotarix et RotaTeq ne protègent pas contre les GEA dues à d'autres causes que le rotavirus. La prévention des GEA toutes causes repose sur le maintien des mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et leur prise en charge sur l'administration de solutés de réhydratation orale qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

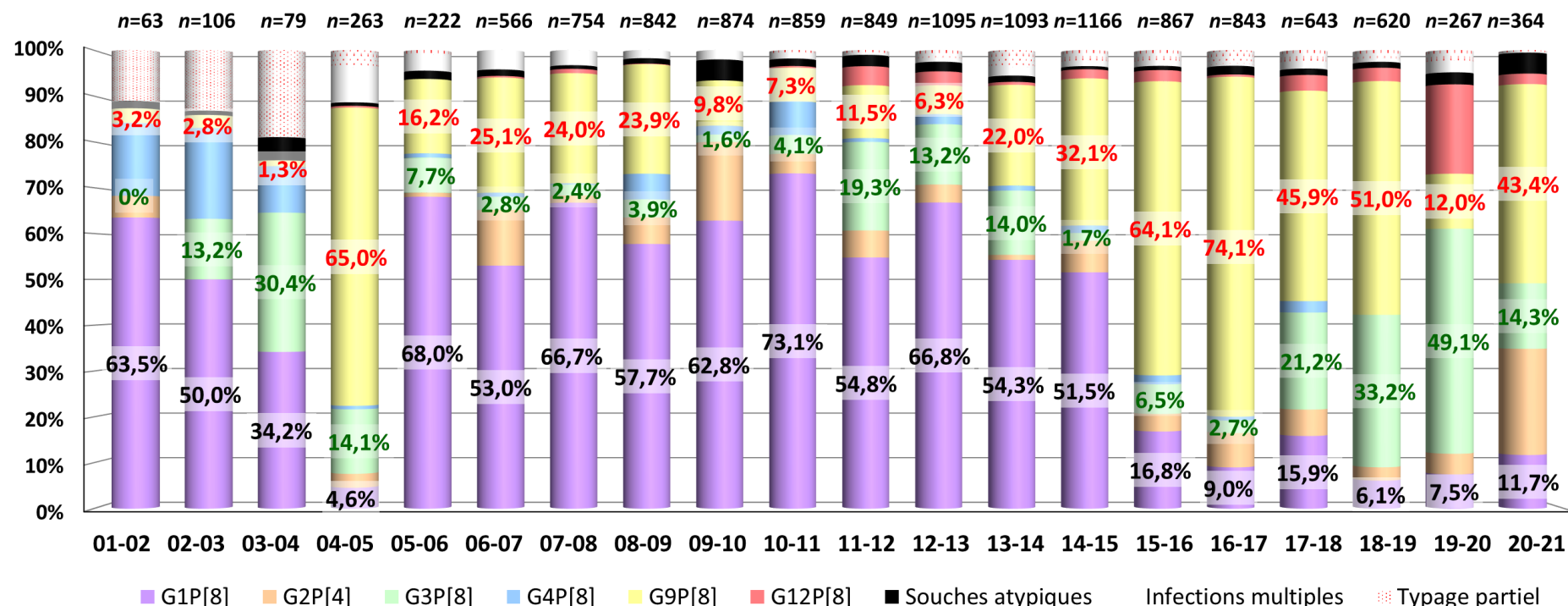
Table des annexes

Annexe 1.	Evolution des combinaisons de génotypes G/P de rotavirus en France entre 2001 et 2021	117
Annexe 2.	Evolution des génotypes G et P des rotavirus en France de 2006 à 2021	118
Annexe 3.	Méthode suivie par Santé Publique France pour l'actualisation de l'estimation du fardeau des GEA-RV	119
Annexe 4.	Stratégie de recherche documentaire	123
Annexe 5.	Diagramme de sélection des études de la revue de la littérature de la HAS	133
Annexe 6.	Format PICOT des questions d'évaluation relatives à la tolérance, à l'efficacité, à l'immunogénicité en vie réelle et à l'évaluation économique	134
Annexe 7.	Résultats des critères secondaires d'efficacité sur les deux saisons suivant la vaccination par Rotarix (étude Rota-036)	135
Annexe 8.	Résultats des critères secondaires d'efficacité sur la saison suivant la vaccination par RotaTeq (étude REST)	136
Annexe 9.	Données d'efficacité en vie réelle et d'impact de la vaccination contre les rotavirus	137
Annexe 10.	Modélisation quantitative de l'impact attendu d'une vaccination contre les rotavirus en France (2018), en prenant en compte l'efficacité indirecte selon différents scénarii de couverture vaccinale et de baisse de protection (d'après Escolano <i>et al.</i> , 2020 (72))	152
Annexe 11.	Résultats de la revue systématique des évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus publiée par l'ECDC en 2017.	153
Annexe 12.	Résultats de la liste de contrôle AMSTAR-2 pour les revues systématiques de la littérature	158
Annexe 13.	Résultats sélectionnés de l'examen systématique publié par Kotirum <i>et al.</i> en 2017 concernant les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus.	161
Annexe 14.	La liste de contrôle CHEERS pour les évaluations économiques qui n'ont pas été inclus dans les revues systématiques réalisées par l'ECDC ou par Kotirum <i>et al.</i>	172

Annexe 1. Evolution des combinaisons de géotypes G/P de rotavirus en France entre 2001 et 2021

A noter que la période 2001 à 2006 est une étude limitée.

	Nombre de souches de rotavirus géotypées															
	2006-07 n=566	2007-08 n=754	2008-09 n=842	2009-10 n=874	2010-11 n=859	2011-12 n=849	2012-13 n=1095	2013-14 n=1093	2014-15 n=1166	2015-16 n=867	2016-17 n=843	2017-18 n=643	2018-19 n=620	2019-20 n=267	2020-21 n=350	2006-21 n=11688
G1P[8]	300 (53,0)	503 (66,7)	486 (57,7)	549 (62,8)	628 (73,1)	465 (54,8)	731 (66,8)	593 (54,3)	601 (51,5)	146 (16,8)	76 (9,0)	102 (15,9)	38 (6,1)	20 (7,5)	41 (11,7)	5279 (45,2)
G2P[4]	69 (12,2)	12 (1,6)	49 (5,8)	150 (17,2)	37 (4,3)	50 (5,9)	43 (3,9)	12 (1,1)	80 (6,9)	33 (3,8)	63 (7,5)	37 (5,8)	18 (2,9)	12 (4,5)	81 (23,1)	746 (6,4)
G3P[8]	16 (2,8)	18 (2,4)	33 (3,9)	14 (1,6)	35 (4,1)	164 (19,3)	144 (13,2)	153 (14,0)	20 (1,7)	56 (6,5)	23 (2,7)	136 (21,2)	206 (33,2)	131 (49,1)	50 (14,3)	1199 (10,3)
G4P[8]	5 (0,9)	2 (0,3)	47 (5,6)	17 (1,9)	63 (7,3)	7 (0,8)	24 (2,2)	12 (1,1)	19 (1,6)	17 (2,0)	7 (0,8)	16 (2,5)				236 (2,0)
G9P[8]	142 (25,1)	181 (24,0)	201 (23,9)	86 (9,8)	63 (7,3)	98 (11,5)	69 (6,3)	240 (22,0)	374 (32,1)	556 (64,1)	625 (74,1)	295 (45,9)	316 (51,0)	32 (12,0)	152 (43,4)	3430 (29,3)
G12P[8]	2 (0,4)	7 (0,9)	1 (0,1)		3 (0,3)	35 (4,1)	33 (3,0)	7 (0,6)	23 (2,0)	21 (2,4)	4 (0,5)	22 (3,4)	18 (2,9)	52 (19,5)	8 (2,3)	236 (2,0)
Souches atypiques	8 (1,4)	6 (0,8)	10 (1,2)	40 (4,6)	14 (1,6)	21 (2,5)	23 (2,1)	15 (1,4)	8 (0,7)	8 (0,9)	16 (1,9)	9 (1,4)	8 (1,3)	7 (2,6)	16 (4,6)	209 (1,8)
Infections multiples	24 (4,2)	25 (3,3)	15 (1,8)	18 (2,1)	12 (1,4)	5 (0,6)	10 (0,9)	21 (1,9)	15 (1,3)	11 (1,3)	4 (0,5)	11 (1,7)	5 (0,8)	7 (2,6)		183 (1,6)
Typage partiel					4 (0,5)	4 (0,5)	18 (1,6)	40 (3,7)	26 (2,2)	19 (2,2)	25 (3,0)	15 (2,3)	11 (1,8)	6 (2,2)	2 (0,6)	170 (1,5)



Annexe 2. Evolution des géotypes G et P des rotavirus en France de 2006 à 2021

	Nombre de souches de rotavirus géotypées															
	2006-07 n=611	2007-08 n=784	2008-09 n=670	2009-10 n=834	2010-11 n=881	2011-12 n=858	2012-13 n=1101	2013-14 n=1102	2014-15 n=1196	2015-16 n=1009	2016-17 n=826	2017-18 n=621	2018-19 n=623	2019-20 n=261	2020-21 n=364	2006-21 n=11798
Géotypes G																
G1	317 (51,9)	512 (65,3)	373 (55,7)	522 (62,6)	641 (72,8)	475 (55,4)	747 (67,8)	609 (55,3)	626 (52,3)	182 (18,0)	80 (9,7)	103 (16,3)	38 (6,1)	20 (7,7)	49 (13,5)	5294 (44,9)
G2	77 (12,6)	15 (1,9)	34 (5,1)	151 (18,1)	42 (4,8)	59 (6,9)	52 (4,7)	17 (1,5)	83 (6,9)	37 (3,7)	70 (8,5)	37 (5,9)	18 (2,9)	12 (4,6)	85 (23,4)	789 (6,7)
G3	22 (3,6)	25 (3,2)	30 (4,5)	34 (4,1)	42 (4,8)	168 (19,6)	152 (13,8)	176 (16,0)	25 (2,1)	63 (6,2)	25 (3,0)	141 (22,3)	212 (34,0)	138 (52,9)	54 (14,8)	1307 (11,1)
G4	6 (1,0)	2 (0,3)	41 (6,1)	20 (2,4)	65 (7,4)	9 (1,0)	28 (2,5)	14 (1,3)	23 (1,9)	45 (4,5)	9 (1,1)	16 (2,5)	3 (0,5)		1 (0,3)	282 (2,4)
G6		2 (0,3)		3 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,1)	5 (0,6)		1 (0,2)		2 (0,5)	25 (0,2)
G8	4 (0,7)	1 (0,1)	2 (0,3)	3 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)				1 (0,1)	2 (0,3)	9 (1,4)	6 (2,3)	4 (1,1)	35 (0,3)
G9	161 (26,4)	196 (25,0)	176 (26,3)	89 (10,7)	73 (8,3)	103 (12,0)	73 (6,6)	254 (23,0)	415 (34,7)	658 (65,2)	632 (76,3)	295 (46,7)	322 (51,7)	33 (12,6)	161 (44,2)	3641 (30,9)
G10						1 (0,1)		0 (0,0)		1 (0,1)						2 (<0,1)
G12	2 (0,3)	8 (1,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	35 (4,1)	36 (3,3)	7 (0,6)	23 (1,9)	22 (2,2)	4 (0,5)	27 (4,3)	20 (3,2)	52 (19,9)	8 (2,2)	249 (2,1)
Infections mixtes (types G)																
G1 + G2	2 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,1)	4	1 (0,1)		1 (0,1)		8 (0,7)		1 (0,1)					20 (0,2)
G1 + G3	1 (0,2)	3 (0,4)			1 (0,1)	2 (0,2)	7 (0,6)	7 (0,6)		1 (<0,1)						22 (0,2)
G1 + G4			2 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)		1 (<0,1)		1 (0,2)				10 (0,1)
G1 + G9	14 (2,3)	14 (1,8)	7 (1,0)	4 (0,5)	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,4)	7 (0,6)	7 (0,7)	1 (0,1)	6 (0,9)				69 (0,6)
G2 + G3	1 (0,2)															1 (<0,1)
G2 + G4				1 (0,1)												1 (<0,1)
G2 + G9	1 (0,2)			1 (0,1)					1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (0,1)					5 (<0,1)
G3 + G4			1 (0,1)				1 (0,1)									2 (<0,1)
G3 + G8														1 (0,4)		1 (<0,1)
G3 + G9	2 (0,3)	4 (0,5)			5 (0,6)	1 (0,1)	8 (0,7)			1 (<0,1)		3 (0,5)	4 (0,6)			28 (0,2)
G3 + G12														6 (2,2)		6 (0,1)
G4 + G9	1 (0,2)		2 (0,3)							5 (0,5)		1 (0,2)				9 (0,1)
Géotypes P																
P[3]	1 (0,2)						1 (0,1)		1 (0,1)		2 (0,2)					5 (<0,1)
P[4]	79 (13,6)	17 (2,3)	35 (5,3)	182 (22,0)	45 (5,2)	59 (7,0)	50 (4,6)	14 (1,3)	82 (7,1)	39 (3,8)	64 (7,5)	39 (6,2)	22 (3,5)	13 (4,9)	86 (23,8)	826 (7,1)
P[5]										1 (0,1)						1 (<0,1)
P[6]	7 (1,2)	3 (0,4)	3 (0,5)	7 (0,8)	4 (0,5)	2 (0,2)	10 (0,9)	6 (0,6)	4 (0,3)	5 (0,5)	12 (1,4)	7 (1,1)	3 (0,4)		5 (1,4)	78 (0,7)
P[8]	487 (84,1)	716 (96,8)	621 (93,9)	630 (76,1)	808 (94,1)	784 (92,7)	1031 (94,3)	1061 (97,9)	1058 (91,5)	976 (95,4)	753 (88,2)	585 (92,7)	593 (95,6)	246 (93,5)	271 (74,9)	10620 (91,6)
P[9]	1 (0,2)	1 (0,1)						3 (0,3)	1 (0,1)		21 (2,5)					27 (0,2)
P[14]		1 (0,1)	1 (0,2)	3 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,1)			1 (0,1)	1 (0,1)			2 (0,3)	4 (1,5)	1 (0,3)	16 (0,1)
Infections mixtes (types P)																
P[4] + P[8]	4 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,2)	6 (0,7)	1 (0,1)		1 (0,1)		9 (0,8)	1 (0,1)	2 (0,2)					27 (0,2)

Annexe 3. Méthode suivie par Santé Publique France pour l'actualisation de l'estimation du fardeau des GEA-RV

Population

Bien que les GEA à rotavirus touchent majoritairement les enfants de moins de 5 ans, l'estimation du fardeau des GEA à Rotavirus présentée dans ce document va porter sur la population des **enfants âgés de moins de 3 ans résidant en France métropolitaine**. En effet, l'immunité acquise les 3 premières années de vie, rend la plupart des infections survenant après cet âge peu ou non symptomatiques (93).

Les sources de données utilisées

Pour les estimations des recours aux soins primaires en ville, SpF a utilisé les données de surveillance collectées par le réseau Sentinelles de l'UMRS 707 (Inserm/UPMC). Pour les estimations des recours aux urgences hospitalières, SpF a utilisé les données générées par le système de surveillance OSCOUR. Pour l'estimation des hospitalisations, SpF a utilisé les données nationales du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI ; ATIH).

La surveillance continue des diarrhées aiguës sur le territoire français est assurée tout au long de l'année par les médecins généralistes du réseau Sentinelles de l'Inserm/UPMC, depuis 1990. Elle a pour but de suivre les épidémies de gastroentérite et de pouvoir les décrire précisément. La saison épidémique est définie par le réseau Sentinelles comme une période hivernale de 22 semaines, de la semaine 47 à la semaine 16. Cette période a été choisie car, dans l'historique du réseau Sentinelles, elle correspondait à la semaine la plus précoce de démarrage d'une épidémie (semaine 47) et à la semaine la plus tardive de fin d'une épidémie (semaine 16)³³ (94). Chaque saison épidémique hivernale telle que définie par Sentinelles a une durée moyenne de 5 mois.

Le réseau OSCOUR® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) est l'une des quatre sources du système de surveillance sanitaire des urgences et des décès SurSaUD®. Démarré en 2004 avec 23 services d'urgences, le dispositif est monté en charge sur la base d'une adhésion volontaire au réseau OSCOUR jusqu'en 2013, date à laquelle l'arrêté du 24 juillet a rendu obligatoire la transmission des données du résumé de passage aux urgences (RPU) à Santé publique France, pour des objectifs de veille sanitaire et de surveillance épidémiologique³⁴. Le réseau OSCOUR® compte au moins un service d'urgence pour l'ensemble des départements français (y compris les DOM) à l'exception de la Martinique, non encore couverte. Le recueil des données des services d'urgence repose sur l'extraction automatisée des informations anonymisées du Résumé de passages aux urgences (RPU), issues du dossier médical informatisé du patient. Les données collectées sont démographiques (sexe, âge), administratives (dates et heures d'entrée et de sortie, code FINESS de l'établissement, code postal de résidence...) et médicales (diagnostic principal et diagnostics associés codés selon la classification internationale des maladies (CIM-10), hospitalisation après passage...)³.

³³ Bilan d'activité Sentinelles 2020 (publié le 23 juillet 2021) – Diarrhées aiguës – pages 49-55. <https://www.sentiweb.fr/document/5361>

³⁴ Le réseau OSCOUR® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences). Site internet du réseau (Santé publique France) <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-oscour-R>

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), rendu obligatoire en 1996, permet de décrire de façon synthétique et standardisée l'activité médicale des établissements de santé. Il repose sur l'enregistrement de données médico-administratives normalisées dans un recueil standard d'information³⁵. Ces données sont exhaustives sur l'ensemble du territoire. Pour les séjours hospitaliers en soins de courte durée MCO (médecine, chirurgie, obstétrique, odontologie) c'est le résumé de sortie standardisé (RSS) qui constitue le recueil des informations administratives et médicales. Ainsi, pour chaque patient hospitalisé en MCO, les médecins produisent un RSS où est inscrit le diagnostic principal qui correspond à la pathologie ayant motivé l'hospitalisation, tel que connu lors de la sortie du service. Le RSS peut contenir aussi : un diagnostic relié au diagnostic principal, qu'il explicite ; des diagnostics associés (« significatifs » s'ils ont consommé des ressources, « documentaires » dans le cas contraire) ; et des actes techniques. Les diagnostics sont codés selon la CIM-10 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et font l'objet d'extensions régulières par le ministère de la santé français.

Période d'analyse et couverture géographique

Les résultats issus de OSCOUR et du PMSI sont présentés par saison épidémique définie comme débutant au 01 septembre et se terminant le 30 juin, afin d'éviter que des variations de quelques semaines dans la date de survenue du pic épidémique annuel (entre décembre et mars) ne modifient artificiellement les tendances annuelles. Cette définition de « saison épidémique » a été utilisée pour les données de passages aux urgences et pour les données d'hospitalisations et était celle utilisée pour les données du rapport HCSP 2013. Les données transmises par le réseau Sentinelles, utilisées à l'estimation des recours aux soins primaires, portent quant à elles sur des saisons hivernales débutant en semaine 47 pour de terminer en semaine 16³⁶.

La période analysée porte sur cinq saisons épidémiques allant de 2014-2015 à 2018-2019. La saison 2019-2020 n'a pas été intégrée dans ces analyses. En effet, du fait de l'impact des mesures de contrôle de la pandémie COVID-19 (utilisation de gel hydroalcoolique, renforcement des mesures d'hygiène et distanciation sociale) sur les gastroentérite aiguës, ces dernières ont connu des diminutions importantes et un nombre d'épidémies bien moindre (95).

Les données Sentinelles pour le recours aux soins primaires et les données d'hospitalisations concernent la France métropolitaine ; les données de passages aux urgences couvrent la France entière (à noter que l'outre-mer ne représente que 2% des données).

Estimation des parts attribuables au rotavirus dans les GEA

Aucune des trois sources de données ne permet de différencier les GEA dues au rotavirus (GEA-RV) de celles dues à d'autres germes. La présentation clinique des GEA à rotavirus n'est pas spécifique et seule une recherche de virus dans les selles permet d'identifier le

³⁵ Le PMSI : des objectifs et une standardisation des données pour le service public hospitalier et les établissements privés de soin. Site internet : <https://www.fhf.fr/gestion-hospitaliere/pmsi.html#:~:text=Dans%20le%20cadre%20de%20la,pour%20calculer%20leurs%20allocations%20budg%C3%A9taires.>

³⁶ <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=epidemies>

pathogène responsable. Cependant le diagnostic microbiologique des GEA n'est que peu pratiqué, car quel que soit le pathogène responsable d'une GEA, la prise en charge thérapeutique repose principalement sur la prévention et le traitement symptomatique des complications, en particulier la déshydratation.

Ainsi, le réseau Sentinelles et le système OSCOUR ne font pas de distinction entre les différentes étiologies des diarrhées à l'origine d'une consultation médicale. Pour les hospitalisations, le code CIM-10 « A08.0 : Entérite aiguë à rotavirus », qui permettrait de distinguer les GEA à rotavirus n'est que très peu employé dans le PMSI.

Ainsi, SpF a estimé, sur la base de données de la littérature, la proportion des GEA attribuables au rotavirus, en fonction du type de recours aux soins. Les proportions (en %) appliquées aux dénombrements des GEA sont issues des résultats d'une méta-analyse et d'une revue systématique réalisées sur des données publiées entre janvier 2000 et décembre 2018 par C. Arduara-Garcia, C. Kreis, M. Rakic *et al.* (14)

Cette revue systématique avait pour but d'estimer la prévalence et l'incidence de l'utilisation des soins de santé pour les GEA-RV chez les enfants âgés de moins de 5 ans, dans les pays développés n'ayant pas mis en place de vaccination en routine contre le rotavirus.

Dans cette synthèse, les proportions moyennes estimées de cas de GEA-RV étaient les suivantes : 21 % (IC 95% : 16-26) pour les visites de soins primaires ; 32% (IC 95% : 25-38) pour les visites aux urgences, 41% (IC 95% : 36-47 %) pour les hospitalisations, 29% (IC 95% : 25-34%) pour les infections nosocomiales et 12 % (IC 95% : 8-18) pour les décès. Une différenciation de proportion a été réalisée selon l'âge des cas et les auteurs ont pu définir des proportions pour les enfants de moins de 5 ans et les enfants de moins de 2 ans (cf. Tableau ci-dessous).

C. Arduara-Garcia, C. Kreis, M. Rakic *et al.*

Vaccine 39 (2021) 2917–2928

Table 1
Summary table with summary estimates of health care use for rotavirus gastroenteritis in children in highly developed countries with no routine rotavirus vaccination programmes.

	Outcome measure, number of studies (n)	Under 5 years old	Under 2 years old	Under 5 years, low risk of bias*	Under 5 years, multiple pathogens tested
Primary care visits	Proportion (95% CI)	21% (16–26%), 14	24% (14–35%), 2	17% (10–26%), 7	16% (7–28%), 4
	Incidence per 100 000 person-years (95% CI)	2484 (697–5366), 3	4390 (2916–6161), 2	–	1036 (814–1285), 1
Emergency care visits	Proportion (95% CI)	32% (25–38%), 19	34% (9–66%), 2	29% (20–39%), 11	22% (18–26%), 7
	Incidence per 100 000 person-years (95% CI)	1890 (1597–2207), 1	1205 (193–3072), 2	–	–
Hospitalisations	Proportion (95% CI)	41% (36–47%), 45	50% (32–68%), 8	40% (32–47%), 30	38% (31–44%), 16
	Incidence per 100 000 person-years (95% CI)	500 (422–584), 13	826 (650–1024), 9	544 (470–623), 10	333 (41–905), 2
Nosocomial infections	Proportion (95% CI)	29% (25–34%), 3	53% (46–60%), 3	29% (25–34%), 3	30% (26–35), 2
	Incidence per 100 000 person-years (95% CI)	34 (20–51), 3	95 (90–100), 1	43 (36–50), 2	26 (20–33), 1
	Incidence per 1000 hospital-days (95% CI)	0.63 (41–90), 3	7.09 (1–17), 4	0.61 (0.33–0.98), 2	0.79 (0.68–0.91), 1
Mortality	Incidence per 1000 hospitalisations (95% CI)	1.5 (1–2.1), 1	18 (3–46), 3	–	–
	Proportion (95% CI)	12% (8–18%), 1	–	–	–
	Rate per 100 000 person-years (95% CI)	0.04 (0.02–0.07), 2	–	0.04 (0.02–0.07), 2	–
	Rate per 100 000 hospitalisations (95% CI)	129 (81–187), 1	–	–	–

* Summary estimates including only studies with low risk of bias score for selection and non-response bias, i.e. items 3 and 4 on the Hoy *et al.* risk of bias tool.

Tableau 14. Estimations du recours aux soins pour les GEA-RV chez les enfants dans les pays développés n'ayant pas de programme de vaccination en routine contre le rotavirus.

A noter que pour cette actualisation du fardeau, et afin d'être au plus près de la population d'étude qui est constituée des enfants de moins de 3 ans, SpF a choisi d'appliquer les proportions estimées des enfants de moins de 2 ans, au risque de « surestimer » légèrement cette proportion pour les cas âgés de 24 à 35 mois.

Annexe 4. Stratégie de recherche documentaire

Sources d'informations

Bases de données bibliographiques :

- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Les recherches ont porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les étapes successives de l'interrogation dans les bases de données Embase et Medline.

En complément de ces recherches, la Cochrane Library et le site Science Direct ont été interrogés.

Tableau 15. Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Infections à rotavirus : Méta analyses, revues systématiques et recommandations		2015 – 02/2022
Etape 1	ti(rotavirus*) OR MJEMB.EXACT("Rotavirus") OR MJEMB.EXACT("Rotavirus infection") OR MJEMB.EXACT("Human rotavirus") OR MJMESH.EXACT("Rotavirus") OR MJMESH.EXACT("Rotavirus Infections")	41 références
ET		
Etape 2	((TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline))) OR (TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	
SAUF		

Etape 3 EMB.EXACT(letter) OR EMB.EXACT(editorial) OR DTYPE(letter)
OR DTYPE(editorial) OR DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR
DTYPE(commentary)

Infections à rotavirus : Essais contrôlés randomisés

2015 – 02/2022

Etape 1

23 références

ET

Etape 4 (TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as
topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR
MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random
allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic)
OR MESH.EXACT(single-blind method) OR
EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover
procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR
EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization)
OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR
EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical
Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized
controlled trial))

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : effectiveness : Recommandations

2015 – 03/2022

Etape 5 tndrug("rotarix") OR tndrug("rotateq") OR ti,ab,if("Rotarix") OR
ti,ab,if("Rotateq") OR MESH.EXACT("Rotavirus Vaccines") OR
EMB.EXACT("Rotavirus vaccine") OR
(MESH.EXACT("Immunization Programs") AND ti,ab,if(Rotavirus*)) OR (EMB.EXACT("preventive health service") AND
ti,ab,if(Rotavirus*)) OR (ti(rotavirus) AND (ti(immunization) OR
ti(program*)))

ET

27 références

Etape 6 MESH.EXACT("Relative Biological Effectiveness") OR
EMB.EXACT("drug efficacy") OR ti,ab(efficacy) OR ti,ab(effective)
OR ti,ab(effectiveness) OR ti,ab(effectivity) OR ti,ab(efficiency)

ET

Etape 7 TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper)
OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR
MESH.EXACT(health planning guidelines) OR
EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice
Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR
DTYPE(consensus development conference, NIH) OR
DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : effectiveness : Méta analyses, revues systéma- 2015 – 03/2022
tiques

Etape 5

ET

Etape 6

59 références

ET

Etape 8 TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR
TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic*
PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 over-
view[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR
EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review)
OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR
PUB(cochrane database syst rev)

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : effectiveness : Essais contrôlés randomisés 2015 – 03/2022

Etape 5

ET

Etape 6

ET

Etape 4

73 références

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : safety : Recommandations 2015 – 03/2022

Etape 5

ET

Etape 9 ti,ab,if(safe) OR ti,ab,if(safety) OR ti,ab,if(safely) OR 12 références
EMB.EXACT("safety") OR MESH.EXACT("Safety"))

ET

Etape 7

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : safety : Méta analyses, revues systématiques

2015 – 03/2022

Etape 5

ET

Etape 9

10 références

ET

Etape 8

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : safety : Essais contrôlés randomisés

2015 – 03/2022

Etape 5

ET

35 références

Etape 9

ET

Etape 4

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : médico-économique : Recommandations

2015 – 03/2022

Etape 5

ET

38 références

Etape 10 MESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR MESH.EXACT("Cost Savings") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics") OR MESH.EXACT("Cost Allocation") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Health Expenditures") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Health Care Costs") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Cost Sharing") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Cost Control") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Hospital") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Fees and Charges") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR MESH.EXACT("Social Security") OR

MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance, Health") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Medical") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Budgets") OR MESH.EXACT("Length
 of Stay") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Resource Allocation") OR
 MESH.EXACT("Health Care Rationing") OR QU(economics) OR
 EMB.EXACT("medicaid") OR EMB.EXACT("medical leave") OR
 EMB.EXACT("reimbursement") OR EMB.EXACT("hospital running
 cost") OR EMB.EXACT("workman compensation") OR
 EMB.EXACT("comparable worth") OR EMB.EXACT("blue cross
 blue shield") OR EMB.EXACT("educational status") OR
 EMB.EXACT("hospital billing") OR EMB.EXACT("social insur-
 ance") OR EMB.EXACT("drug cost") OR EMB.EXACT("device eco-
 nomics") OR EMB.EXACT("hospital purchasing") OR
 EMB.EXACT("cost of illness") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("socioeconomics") OR
 EMB.EXACT("utilization review") OR EMB.EXACT("investment")
 OR EMB.EXACT("energy cost") OR EMB.EXACT("leasing") OR
 EMB.EXACT("family leave") OR EMB.EXACT("contract") OR
 EMB.EXACT("hospital charge") OR EMB.EXACT("dual eligibility
 (health insurance)") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health insur-
 ance") OR EMB.EXACT("medical fee") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("salary and fringe benefit") OR
 EMB.EXACT("hospitalization cost") OR EMB.EXACT("drug utiliza-
 tion") OR EMB.EXACT("capitation fee") OR EMB.EXACT("capital")
 OR EMB.EXACT.EXPLODE("health care cost") OR
 EMB.EXACT("behavioral economics") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("pharmacoeconomics") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR
 EMB.EXACT("hospital finance") OR EMB.EXACT("profit") OR
 EMB.EXACT("funding") OR EMB.EXACT("sabbatical") OR
 EMB.EXACT("remuneration") OR EMB.EXACT.EXPLODE("cost")
 OR EMB.EXACT.EXPLODE("health economics") OR
 EMB.EXACT("resource allocation") OR EMB.EXACT("budget") OR
 EMB.EXACT("billing and claims") OR EMB.EXACT("medicare")
 OR EMB.EXACT("public health insurance") OR
 EMB.EXACT("health care financing") OR EMB.EXACT("money")
 OR EMB.EXACT("nursing cost") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("fee") OR EMB.EXACT("finance") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("hospital cost") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("financial management") OR
 EMB.EXACT("cost of living") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health
 insurance eligibility") OR EMB.EXACT("tax") OR
 EMB.EXACT("drug approval") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("insurance") OR
 EMB.EXACT("prospective payment") OR EMB.EXACT("clinical
 pathway") OR EMB.EXACT("cost control") OR
 EMB.EXACT("economic recession") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economics") OR
 EMB.EXACT("physician income") OR EMB.EXACT("health plan
 employer data and information set") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economic development") OR
 EMB.EXACT("compensation") OR EMB.EXACT("cost benefit anal-
 ysis") OR EMB.EXACT("private health insurance") OR
 EMB.EXACT("unemployment insurance") OR
 EMB.EXACT("research utilization group") OR EMB.EXACT("cost
 minimization analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("resource

management") OR EMB.EXACT("gross national product") OR EMB.EXACT("national health insurance") OR EMB.EXACT("cost utility analysis") OR EMB.EXACT("external debt") OR EMB.EXACT.EXPLODE("accounting") OR EMB.EXACT.EXPLODE("financial deficit") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health insurance") OR EMB.EXACT("lowest income group") OR EMB.EXACT("social security") OR EMB.EXACT("salary") OR EMB.EXACT("poverty") OR EMB.EXACT("sustainable development") OR EMB.EXACT("drug formulary") OR EMB.EXACT("cost effectiveness analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("purchasing") OR EMB.EXACT("pension") OR EMB.EXACT("prospective pricing") OR EMB.EXACT.EXPLODE("income") OR EMB.EXACT.EXPLODE("economic aspect") OR EMB.EXACT("length of stay") OR EMB.EXACT("health care organization") OR TI,AB(resource PRE/0 allocation*) OR TI,AB(allocation NEAR resource*) OR TI,AB(resource PRE/0 use) OR TI,AB(cost NEAR illness) OR TI,AB(burden NEAR disease) OR TI,AB(value NEAR money) OR TI(budget*) OR TI(economic*) OR TI(cost*) OR TI(price*) OR TI(pricing) OR TI(pharmacoeconomic*) OR TI(pharmaco PRE/0 economic*) OR TI(fiscal) OR TI(funding) OR TI(financial) OR TI(finance) OR TI(expenditure*) NOT (TI(energy) OR TI,AB(energy PRE/0 cost) OR TI(oxygen*) OR TI(metabolic PRE/0 cost) OR TI,AB(energy PRE/0 expenditure) OR TI,AB(oxygen PRE/0 expenditure))

ET

Etape 7

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : médico-économique : Méta analyses, revues systématiques 2015 – 03/2022

Etape 5

ET

72 références

Etape 10

ET

Etape 8

SAUF

Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : médico-économique : Essais contrôlés randomisés 2015 – 03/2022

Etape 5
 ET 42 références
 Etape 10
 ET
 Etape 4
 SAUF
 Etape 3

Vaccins contre les rotavirus : acceptabilité 2015 – 03/2022

Etape 5
 ET 21 références
 Etape 11 ti(acceptance) OR ti(willingness) OR Ti(acceptabilit*) OR ti(intention) OR ti(hesitancy) OR ti(injection PRE/0 rejection) OR ti(refusal) OR ti(attitude*) OR ti(belief*)

SAUF
 Etape 3

Recommandations relatives à la vaccination des nourrissons contre les gastroentérites à rotavirus : données pour la France 2015 – 02/2022

Etape 1
 ET
 Etape 12 ti,ab,if(france) OR ti,ab,if(french) OR LA(french) OR EMB.EXACT("France") OR MESH.EXACT("France") 14 références

ET

Etape 13 MESH.EXACT.EXPLODE("Child") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Infant, Newborn") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Infant") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Child, Preschool") OR
 EMB.EXACT("baby") OR EMB.EXACT("toddler") OR
 EMB.EXACT("boy") OR EMB.EXACT("preschool child") OR
 EMB.EXACT("school child") OR EMB.EXACT("child") OR
 EMB.EXACT("infant") OR EMB.EXACT("newborn") OR
 EMB.EXACT("girl") OR ti(infant) OR ti(toddler) OR ti(kid) OR
 ti(newborn) OR ti(baby) OR ti(child*)

Infections à rotavirus : épidémiologie en France

2007-2022

Etape 12

41 références

ET

Etape 14 ti,ab,if(Rotavirus*) OR ti,if,ab(gastroenteritis) OR
MESH.EXACT("Gastroenteritis") OR MESH.EXACT("Rotavirus")
OR MESH.EXACT("Rotavirus Infections") OR
EMB.EXACT("Rotavirus") OR EMB.EXACT("Rotavirus infection")
OR EMB.EXACT("acute gastroenteritis") OR
EMB.EXACT("gastroenteritis")

ET

Etape 15 MESH.EXACT("Epidemiologic Studies") OR TI("epidemiological
stud*") OR TI("epidemiologic stud*") OR
EMB.EXACT("epidemiology") OR ti,ab(epidemiology) OR
MESH.EXACT("Epidemiology") OR ti (epidemiolog*) OR ti(inci-
dence) OR ti(trend*) OR ti(evolution)

Immunité de groupe

2015-02/2022

Etape 1

37 références

ET

Etape 16 ti(vaccin*) OR ti(Rotarix) OR ti(rotateq) OR
MESH.EXACT("Rotavirus Vaccines") OR EMB.EXACT("Rotavirus
vaccine") OR EMB.EXACT("vaccine") OR
EMB.EXACT("vaccination") OR EMB.EXACT("immunization") OR
MESH.EXACT("Vaccination") OR MESH.EXACT("Immunization")
OR MESH.EXACT("Vaccines") OR MESH.EXACT("Rotavirus Vac-
cines")

ET

Etape 17 ti,ab,if(herd immunity) OR MESH.EXACT("Immunity, Herd") OR
EMB.EXACT("herd immunity")

Risque d'infection secondaire à la souche vaccinale

01/2021-04/2022

Etape 18 ti,if(gastroenteritis) OR MJMESH.EXACT("Gastroenteritis") OR 83 références
MJMESH.EXACT("Rotavirus Infections") OR
MJEMB.EXACT("Rotavirus infection") OR MJEMB.EXACT("acute
gastroenteritis") OR MJEMB.EXACT("gastroenteritis")

ET

Etape 19 ti,if(secondary PRE/0 infection) OR ti,if(viral PRE/0 shedding) OR
EMB.EXACT("Rotavirus vaccine -- adverse drug reaction") OR
MESH.EXACT("Rotavirus Vaccines -- adverse effects") OR
tndrug("rotarix") OR tndrug("rotateq") OR ti,if("Rotarix") OR
ti,if("Rotateq")

SAUF

Etape 3

Veille

Une veille sur le sujet a été menée jusqu'à fin avril 2022.

Sites consultés

Académie nationale de médecine

Advisory Committee on Immunization Practices US - ACIP

Agence de la santé publique du Canada

Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM

AHRQ

Australian Commission on Safety and Quality in Health Care

Australian Technical Advisory Group on Immunisation AUS – ATAGI

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

CCNE

Centers for Disease Control and Prevention – CDC

Central

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD

Clinicals trials

CNGE

Cochrane library

Comité consultatif national de l'immunisation CA – CCNI

Conseil supérieur de la santé – Belgique

Department of health - Australian government

European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC

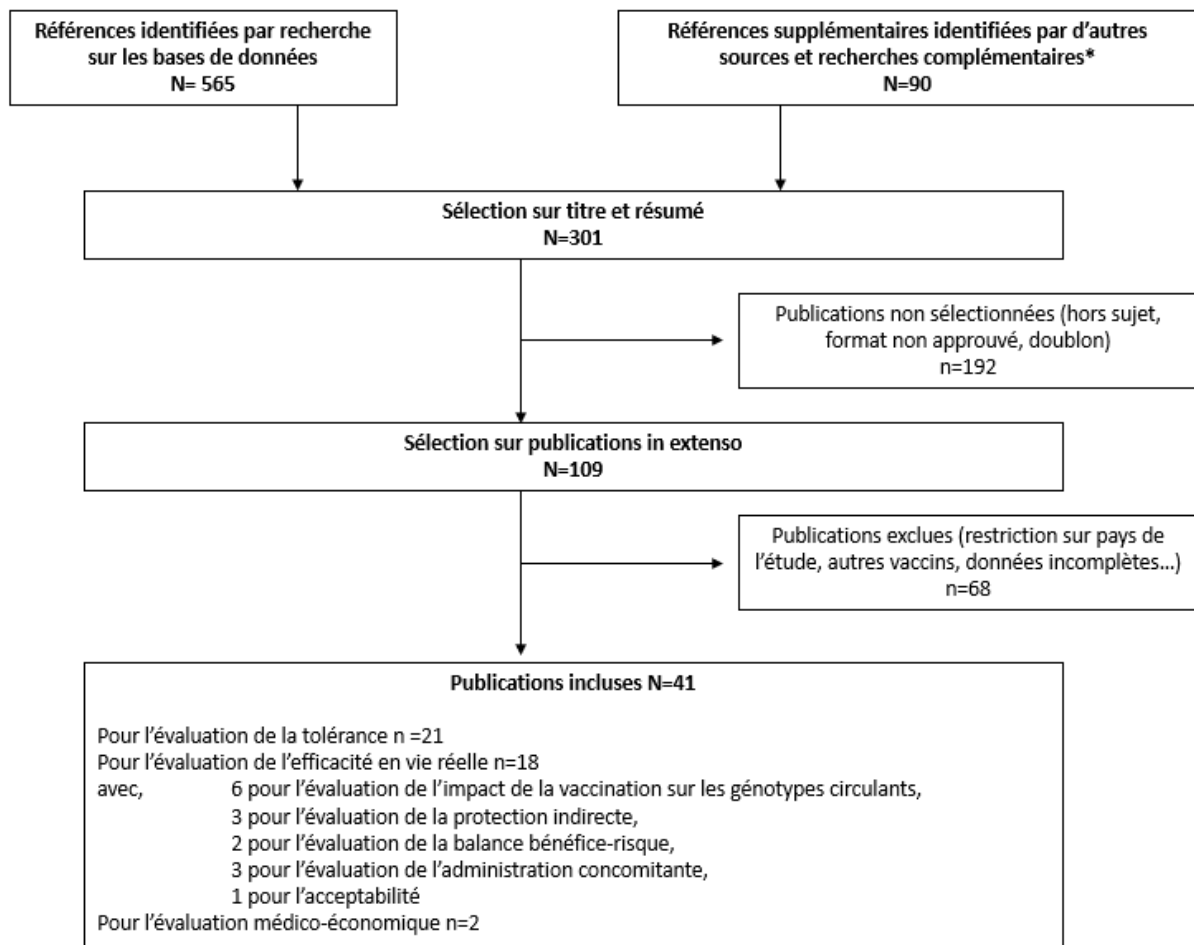
European medicines agency - EMA

Eurosurveillance

Food and Drug Administration – FDA

Government of Canada
Haut conseil de la santé publique – HCSP
INSERM
INSPQ
Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
ISQUA
Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK - JCVI
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
Ministère des Solidarités et de la Santé – France
Ministry of health - New Zealand
National Advisory Committee on Immunization CA - NACI
National Health Services - NHS
National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institutes of Health – NIH
NIAAA
NIMH
NIPH
Public health England - PHE
Robert Koch Institute STIKO ALL
Santé Canada
Santé publique France – SPF
Santé publique Ontario
Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - SAGE
THL
Tripdatabase
Vaccine
VCH
World Health Organization - WHO

Annexe 5. Diagramme de sélection des études de la revue de la littérature de la HAS



* Sur l'efficacité indirecte et l'acceptabilité

Annexe 6. Format PICOT des questions d'évaluation relatives à la tolérance, à l'efficacité, à l'immunogénicité en vie réelle et à l'évaluation économique

Tableau 16. Format PICOT des questions d'évaluation relatives à la tolérance, à l'efficacité, à l'immunogénicité en vie réelle et à l'évaluation économique

	Tolérance en vie réelle	Efficacité en vie réelle	Immunogénicité en vie réelle	Evaluation économique
Patients	Nourrissons de 6 à 24 semaines en bonne santé Ou nourrissons immunodéprimés ou atteints d'infection par le VIH			
Intervention	Vaccination avec Rotarix et/ou RotaTeq			
Comparateurs	Placebo / Absence de vaccination, mesures standards de prévention (hygiène, allaitement maternel), ou de prise en charge (réhydratation orale)			
Outcomes (Critères de jugement)	<ul style="list-style-type: none"> - Morbi / mortalité - Taux de EI mineur, incluant la fièvre, les GEA ,etc. - Taux d'EI grave (incluant les IIA) 	<ul style="list-style-type: none"> - GEA-RV et GEA toutes causes, sévères et toutes sévérités (suivi jusqu'à 2 ans) - Taux d'hospitalisations - Taux de consultations en urgence/en ville pour GEA-RV et toutes causes - Taux d'infection nosocomiale 	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse immunitaire - Immunité croisée sur les génotypes des différentes souches 	<ul style="list-style-type: none"> Résultats de l'évaluation économique* - Années de vie gagnées - Années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie - Différentiel de coûts (ou de dépenses) - Ratio différentiel coût-résultat
Types d'études	<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études comparatives randomisées ou non ; ou études comparatives randomisées. - De plus, études observationnelles comparatives (avec plus de 30 sujets) non incluses dans les revues systématiques de la littérature. 			<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique de la littérature économique - Etudes coût / efficacité - Etudes coût / utilité - Analyses d'impact budgétaire
	Cas documentés (case report) rapportant des complications graves et/ou des décès		-	

Annexe 7. Résultats des critères secondaires d'efficacité sur les deux saisons suivant la vaccination par Rotarix (étude Rota-036)

Tableau 17. Etude Rota-036 - Résultats d'efficacité pour la première année de vie (analyse principale, population PP)

		Nb de cas		n/N		Efficacité vaccinale		p
		N	%	[IC 95%]	%	[IC 95%]		
GEA-RV								
Tous types (critère principal)	ROTARIX (N = 2 572)	24	0,9	[0,6 ; 1,4]	87,1	[79,6 ; 92,1]	<0,0001	
	placebo (N = 1 302)	94	7,2	[5,9 ; 8,8]				
Type G1	ROTARIX	4	0,2	[0,0 ; 0,4]	95,6	[87,9 ; 98,8]	<0,001	
	placebo	46	3,5	[2,6 ; 4,7]				
Type G2	ROTARIX	3	0,1	[0,0 ; 0,3]	62,0	[-124,4 ; 94,4]	NS	
	placebo	4	0,3	[0,1 ; 0,8]				
Type G3	ROTARIX	1	0,0	[0,0 ; 0,2]	89,9	[9,5 ; 99,8]	0,018	
	placebo	5	0,4	[0,1 ; 0,9]				
Type G4	ROTARIX	3	0,1	[0,0 ; 0,3]	88,3	[57,5 ; 97,9]	<0,001	
	placebo	13	1,0	[0,5 ; 1,7]				
Type G9	ROTARIX	13	0,5	[0,3 ; 0,9]	75,6	[51,1 ; 88,5]	<0,001	
	placebo	27	2,1	[1,4 ; 3,0]				
GEA-RV sévères (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)								
Tous types	ROTARIX	5	0,2	[0,1 ; 0,5]	95,8	[89,6 ; 98,7]	<0,001	
	placebo	60	4,6	[3,5 ; 5,9]				
Type G1	ROTARIX	2	0,1	[0,0 ; 0,3]	96,4	[85,7 ; 99,6]	<0,001	
	placebo	28	2,2	[1,4 ; 3,1]				
Type G2	ROTARIX	1	0,0	[0,0 ; 0,2]	74,7	[-386,2 ; 99,6]	NS	
	placebo	2	0,2	[0,0 ; 0,6]				
Type G3	ROTARIX	0	0,0	[0,0 ; 0,1]	100	[44,8 ; 100]	0,004	
	placebo	5	0,4	[0,1 ; 0,9]				
Type G4	ROTARIX	0	0,0	[0,0 ; 0,1]	100	[64,9 ; 100]	<0,001	
	placebo	7	0,5	[0,2 ; 1,1]				
Type G9	ROTARIX	2	0,1	[0,0 ; 0,3]	94,7	[77,9 ; 99,4]	<0,001	
	placebo	19	1,5	[0,9 ; 2,3]				
Hospitalisations pour GEA-RV								
	ROTARIX	0	0,0	[0,0 ; 0,1]	100	[81,8 ; 100]	<0,001	
	placebo	12	0,9	[0,5 ; 1,6]				
GEA toutes causes								
	ROTARIX	559	21,7	[20,2 ; 23,4]	16,5	[4,2 ; 27,2]	0,003	
	placebo	339	26,0	[23,7 ; 28,5]				
GEA sévères toutes causes (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)								
	ROTARIX	116	4,5	[3,7 ; 5,4]	52,3	[38,0 ; 63,3]	<0,001	
	placebo	123	9,4	[7,9 ; 11,2]				
Hospitalisations pour GEA toutes causes								
	ROTARIX	11	0,4	[0,2 ; 0,8]	74,7	[45,5 ; 88,9]	<0,001	
	placebo	22	1,7	[1,1 ; 2,5]				

Tableau 18. Etude Rota-036 - Résultats d'efficacité pour les deux premières années de vie (population PP)

		Nb de cas		n/N		Efficacité vaccinale		p
		n	%	[IC 95%]	%	[IC 95%]		
GEA-RV								
	ROTARIX (N = 2 572)	85	3,3	[2,6 ; 4,1]	78,9	[72,7 ; 83,8]	<0,001	
	Placebo (N = 1 302)	204	15,7	[13,7 ; 17,8]				
GEA-RV sévères (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)								
	ROTARIX	24	0,9	[0,6 ; 1,4]	90,4	[85,1 ; 94,1]	<0,001	
	placebo	127	9,8	[8,2 ; 11,5]				
Hospitalisations pour GEA-RV								
	ROTARIX	2	0,1	[0,0 ; 0,3]	96,0	[83,8 ; 99,5]	<0,001	
	placebo	25	1,9	[1,2 ; 2,8]				
GEA toutes causes								
	ROTARIX	1 096	42,6	[40,7 ; 44,6]	14,2	[5,4 ; 22,3]	<0,001	
	placebo	647	49,7	[46,9 ; 52,4]				
GEA sévères toutes causes (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)								
	ROTARIX	256	10,0	[8,8 ; 11,2]	49,6	[39,8 ; 57,8]	<0,001	
	placebo	257	19,7	[17,6 ; 22,0]				
Hospitalisations pour GEA toutes causes								
	ROTARIX	27	1,0	[0,7 ; 1,5]	71,5	[53,4 ; 82,9]	<0,0001	
	placebo	48	3,7	[2,7 ; 4,9]				

Annexe 8. Résultats des critères secondaires d'efficacité sur la saison suivant la vaccination par RotaTeq (étude REST)

Tableau 19. Etude REST – Principaux résultats d'efficacité (population PP)

		Nb de cas	Efficacité vaccinale estimée	
			%	[IC 95%]
GEA-RV				
Types G1-G4	ROTATEQ (N = 2 207)	82	74,0	[66,8 ; 79,9]
	placebo (N = 2 305)	315		
Type G1	ROTATEQ (N = 2 206)	72	74,9	[67,3 ; 80,9]
	placebo (N = 2 296)	286		
Type G2	ROTATEQ (N = 2 204)	6	63,4	[2,6 ; 88,2]
	placebo (N = 2 294)	17		
Type G3	ROTATEQ (N = 2 203)	1	82,7	[-42,6 ; 99,6]
	placebo (N = 2 288)	6		
Type G4	ROTATEQ (N = 2 203)	3	48,1	[-143,2 ; 91,6]
	placebo (N = 2 288)	6		
GEA-RV sévères (score de Clark > 16)				
	ROTATEQ	1	98,0	[88,3 ; 100,0]
	placebo	51		
GEA-RV tous sérotypes				
	ROTATEQ	94	71,8	[64,5 ; 77,8]
	placebo	333		
Hospitalisations ou recours aux urgences pour GEA-RV				
	ROTATEQ (N = 28 646)	20	94,4	[90,0 ; 96,5]
	placebo (N = 28 488)	357		

Tableau 20 : Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour GEA-RV jusqu'à 2 ans après la vaccination (n=34 035) [IC 95%] (étude REST)

G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94,5%	95,1%	87,6%	93,4%	89,1%	100%
[91,2-96,6]	[91,6-97,1]	[<0-98,5]	[49,4-99,1]	[52,0-97,5]	[69,6-100]

Tableau 21 : Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour GEA-RV jusqu'à 3 ans après la vaccination (n=20 736)(étude FES, extension de l'étude REST conduite en Finlande)

G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94,4%	95,5%	87,6%	89,0%	83,4%	94,2%
[91,6-96,2]	[92,8-97,2]	[16,1-98,0]	[53,3-98,7]	[51,2-95,8]	[62,2-99,9]

Annexe 9. Données d'efficacité en vie réelle et d'impact de la vaccination contre les rotavirus

Tableau 22. Efficacité en vie réelle de la vaccination dans la prévention des GEA-RV toutes sévérités (consultations en ville, passages aux urgences, hospitalisations) dans les pays à hauts revenus

Auteurs, année, référence	Type d'études (n), méthode	Population	Vaccin	GEA-RV (OR ou EV avec IC 95%)		Limites/biais
				Rotarix	RotaTeq	
Jonesteller <i>et al.</i>, 2017(22)	Revue systématique et méta-analyse (13 études observationnelles pour Rotarix et 20 pour RotaTeq)	Enfants <5 ans Témoins : enfants avec test négatif au rotavirus ou sans GEA	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	EV avec modèle à effets alatoires 82% (IC95 : 72-88) EV médiane non pondérée 84% (étendue 19-97)	EV avec modèle à effets alatoires 88% (IC95 : 83-91) EV médiane non pondérée 90% (étendue 63-100)	I ² =86% pour Rotarix
Lamberti <i>et al.</i>, 2016(23)	Revue systématique et méta-analyse (2 études observationnelles pour la mesure d'efficacité en vie réelle) avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans Témoins pour EV : enfants du voisinage en bonne santé ou enfants sans GEA ou enfants sans GEA-RV	Rotarix ou RotaTeq	EV 86.8% (IC95 : 60.7-95.6)		Très peu d'études incluses Pas d'analyse secondaire par type de vaccin
Burnett <i>et al.</i>, 2020(27)	Revue systématique (31 études observationnelles de pays à faible mortalité)	Enfants <5 ans	Rotarix ou RotaTeq	EV médiane 89% (EI 75-91) EV médiane 83% (EI 78-91) EV médiane 85% (EI 81-92)		
Sun <i>et al.</i>, 2021(24)	Revue systématique et méta-analyse (4 estimations d'études cas-témoins pour Rotarix et 3 estimations d'études cas-témoins pour RotaTeq) avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans RV1 : 3997 cas (50.9% vaccinés) /34310 témoins (75.0% vaccinés) RotaTeq : 1234 cas (3.4% vaccinés) /6658 témoins (9.9% vaccinés)	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	OR=0.251 (IC95 : 0.213-0.295)	OR=0.207 (IC95 : 0.140-0.304)	

Karafillakis et al., 2015(28)	3 études de pays développés	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	EV 78% (IC95 : 68-85) à 92.8% (IC95 : 84.7-96.6)		Pas de pool des données
	1 étude (Espagne)	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	EV 75% (IC95 :60-85)	EV 81% (IC95 : 68-89)	

Tableau 23. Evaluation de l'impact de la vaccination dans la prévention des GEA-RV toutes sévérités : cas confirmés en laboratoire, consultations en ville pour GEA-RV, hospitalisation et/ou admission pour GEA-RV

Auteurs, année, référence	Type d'études (n), pays	Vaccin (CV en %)	Population, âge, base de données	Impact sur GEA-RV selon sévérités (%)					
				Cas infections à RV confirmés en laboratoire (IC à 95%)		Hopitalisation et/ou admissions urgences pour GEA-RV (IC à 95%)		Consultations en ville pour GEA-RV (IC à 95%)	
				Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq
Revue systématique									
Karafilakis <i>et al.</i>, 2015 (28)	1 étude prospective et 1 étude rétrospective belges	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2006 (CV 85 à 90%)	<5 ans	Réduction de 50% et 61,4% (60-62,6)		Réduction de 65 à 80% chez 2-24 mois Réduction de 35 à 66% chez <5 ans selon l'année considérée entre 2007 et 2009		-	-
	3 études prospectives et 1 étude rétrospective autrichiennes	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2007 (CV 72 à 84%)	<1 an	-		Réduction de 70 à 88%		-	-
	1 étude prospective et 2 études rétrospectives finlandaises	RotaTeq introduit en 2009 (CV 95 à 97%)	<1 an <16 ans	-		-	Réduction de 54 à 80% Réduction de 57 à 78%	-	Réduction de 79% (48-91) Réduction de 81 %
	2 études rétrospectives espagnoles (données régionales)	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2007 (CV 38 à 46%)	<1 an <5 ans	-		Réduction de 43% Réduction de 15 à 45 % selon l'année considérée entre 2008 et 2010		-	-

	1 étude rétrospective allemande (données régionales)	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2006 (CV 22 à 58%)	<2 ans	-		Réduction de 25 à 36 %	-	-
Etudes d'impact réalisées à partir de différentes bases de données nationales ou régionales de surveillance et d'hospitalisations								
Kittel <i>et al.</i>, 2018 (29) Allemagne	Etude rétrospective, séries temporelles interrompues	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2013 (CV 66%)	<5 ans, données ajustées sur effets saisonniers	Réduction incidences hebdomadaires de 21,69% (13,2–30,1) sur 2011-13 vs 2013-17 : IRR = 0,7831		Réduction taux mensuels d'hospitalisation de 27,33% (14,9–39,7) sur 2005-13 vs 2013-15 : IRR = 0,7267	-	-
Sabbe <i>et al.</i>, 2016 (30) Belgique	Etude rétrospective	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2006 (CV 79 à 88%)	Jusqu'à 10 ans et plus 0-2 ans 3 ans et + 5 ans et +	Réduction des tests positifs pour GEA-RV en 2008-2014 vs 1999-2006 : 79.2% (68.0-88.9) 48.5% (14.9-73.5) 38.7% (1.4-69.2)		Réduction des hospitalisations en 2008-12 vs 2002-06 : 86.8% (84.1-89.5) 65.2% (50.2-76.1) 62.5% (49.3-74.2)	-	-
Gower <i>et al.</i>, 2021 (31) Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galle)	Etude rétrospective	Rotarix introduit en 2013 (CV à 93%)	Tous groupes d'âge confondus : Moins de 1 an :	Réduction sur 2013-2018 vs 2000-13 69 à 83% 77 à 88%	-	-	-	-
Leino <i>et al.</i> 2017 (32) Finlande	Etude écologique avant (1999–2005) vs après (2010–2014) sur registres	RotaTeq introduit en 2009 (CV 91-93%)	4 ans 1 an	-	-	-	86.4% (72.1 -94.6) 94.3% (91.0–96.7)	-

Tableau 24. Evaluation de l'impact de la vaccination sur les consultations en ville et hospitalisations pour GEA toutes causes et les infections nosocomiales à GEA-RV

Auteurs, année, référence, pays	Type d'études (n), pays	Vaccin (CV en %)	Population, âge	Impact (%)						
				Consultations en ville GEA toutes causes (IC 95%)		Hopitalisation et/ou admissions urgences GEA toutes causes (IC 95%)		Infections nosocomiales à GEA-RV (IC 95%)		
				Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq	
Reuves systématiques										
Karafillakis <i>et al.</i>, 2015 (28)	1 étude rétrospective autrichienne	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2007 (CV 72 à 84%)	< 1 an 0-18 ans	-		-		-		Réduction de 97% Réduction de 93%
	1 étude rétrospective belge	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2006 (CV 85 à 90%)	< 5 ans	-		-		-		Réduction de 46% en 2008 et de 76% en 2009
	1 étude rétrospective allemande (données régionales)	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2006 (CV 22 et 58 %)	<6 mois	-		-		-		Réduction de 28 et 38% selon la région considérée
	2 études rétrospectives finlandaises	RotaTeq introduit en 2009 (CV 95 à 97%)	<1 an <16 ans	-	Réduction 13% (7-18) Réduction 62%	-		-		-

	2 études rétrospectives espagnoles (données régionales)	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2007 (CV 22 à 58%)	<1 an <5 ans	-		Réduction de 42% Réduction de 30 à 49 % selon l'année considérée entre 2008 et 2010	-	
Etudes d'impact réalisées à partir de différentes bases de données nationales ou régionales de surveillance et d'hospitalisations								
Leino <i>et al.</i>, 2017(32) Finlande	Etude écologique avant (1999–2005) vs après (2010–2014) sur registres	RotaTeq introduit en 2009 (CV 91-93%)	4 ans 1 an	-	-	54.3% (45.0–62.5) 73.7% (70.7–76.5)	-	-
Sabbe <i>et al.</i>, 2016 (30) Belgique	Etude rétrospective	Rotarix ou RotaTeq introduits en 2006 (CV 79 à 88%)	-	-		Réduction de 26.9% (22.1-31.4%) sur 2008-2011 vs 1999-2006	-	-
Gower <i>et al.</i>, 2021 (31) Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galle)	Etude rétrospective	Rotarix introduit en 2013 (CV à 93%)	Tous groupes d'âge confondus <1 an	-	-	sur 2013-2018 vs 2000-13 : 12 à 35% 25 à 48%	-	-
Prelog <i>et al.</i>, 2016 (33) Autriche	Etude écologique avant/après, séries temporelles interrompues	Rotarix ou RotaTeq introduit en 2007 (CV 85%)	0-18 ans	-	-	-	-	Sur (07/2007-12/2012) vs (01/2002-06/2007) : Réduction 54%

Forrest et al., 2017 (34) Ecosse	Etude écologique rétrospective avant/après	Rotarix (CV 93- 94%)	<13 ans	-	-	-	-	Sur (2013-15) vs (2012-13) : Réduction 95.7% (73.5–99.5)	-
Marquis et al., 2020 (35) Allemagne	Etude écologique avant/après	Rotarix ou RotaTeq (CV 59% en 2014 et 80% en 2018)	<5 ans	-	-	-	-	Sur (2005-07) vs (2013-18) : Réduction 70% (69-70)	

Tableau 25. Efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus dans la prévention des hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA RV

Auteurs, année, référence	Type d'études (n), méthode	Population	Vaccin	Hopitalisation et/ou admissions urgences (OR ou EV avec IC à 95%)						Limites/biais	
				Hospitalisations		Urgences		Hospitalisations et/ou urgences			
				Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq		
Revues systématiques avec méta-analyse											
Sun <i>et al.</i>, 2021(24)	5 études cas-témoins pour Rotarix et 9 études cas-témoins pour RotaTeq dans pays à hauts revenus avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans Rotarix : 506 cas (22.5% vaccinés) /3632 témoins (40.9% vaccinés) RotaTeq : 1109 cas (12.9% vaccinés) /8195 témoins (35.7% vaccinés)	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	OR=0.131 (IC95 : 0.071-0.242)	OR=0.186 (IC95 : 0.133-0.260)						<p>I²=71,7% et p<0.001 pour Rotarix</p> <p>I²=49,2% et p<0.001 pour RotaTeq</p> <p>Regroupement des témoins (hôpital + communautaire)</p>
Hungerford <i>et al.</i>, 2017(26)	9 études cas-témoins dans pays à hauts revenus avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans Cas confirmés par résultats de laboratoire	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq							OR=0.13 (IC95 :0.09-0.19)	<p>Certaines études incluses financées par des industries</p> <p>Pas d'analyse secondaire par type de vaccin</p>

	2 études cas-témoins dans pays à hauts revenus (Etats-Unis) avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans Cas confirmés par résultats de laboratoire	Rotarix ou RotaTeq			OR=0.19 (IC95 : 0.14-0.25)			Pas d'analyse secondaire par type de vaccin $I^2=78.7\%$ et $p<0.001$
Lamberti <i>et al.</i>, 2016(23)	11 études observationnelles de pays développés	Enfants <5 ans Témoins : enfants du voisinage en bonne santé ou enfants sans GEA ou enfants sans GEA-RV	Rotarix ou RotaTeq	EV 88.9% (IC95 : 80.9-93.5)					
Willame <i>et al.</i>, 2018(25)	27 études cas-témoins dont 11 dans pays à hauts revenus avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans Cas confirmés par résultats de laboratoire	2 doses de Rotarix					EV 81% (IC95 : 74-86) pour les pays à hauts revenus EV 64% (IC95 : 50-74) pour sévérité élevée, tous types de pays confondus EV 60% (IC95 : 38-74)	Étude financée par le fabricant

pour sé-
vérité très
élevée,
tous
types de
pays con-
fondus

Reuves systématiques sans méta-analyse

Jonesteller <i>et al.</i>, 2017(22)	6 études cas-témoins dans pays à faible mortalité	Enfants <5 ans Témoins : enfants avec test négatif au rotavirus ou sans GEA	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	EV médiane 88% (étendue 70-95)	EV médiane 93% (étendue 83-100)					
						EV médiane 80% (étendue 78-86)	EV médiane 81% (étendue 74-91)			
Karafillakis <i>et al.</i>, 2015(28)	8 études de pays développés	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	EV 80% (IC95 : 77-83) à 98.3% (IC95 : 87.4-99.8)	EV 90% (IC95 : 81-95) à 97.5% (IC95 : 81.5-99.6)	EV 92.9% (IC95 : 70-98.3) à 95% (IC95 : 63.1-99.3)				Pas de pool des données

Tableau 26. Efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus dans la prévention des hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA toutes causes

Auteurs, année, référence	Type d'études (n), méthode, pays	Population	Vaccin	Hopitalisations (OR ou EV avec IC 95%)	
				Rotarix	RotaTeq
Revue systématique sans méta-analyse					
Lamberti <i>et al.</i>, 2016(23)	1 étude observationnelle d'un pays développé (Australie)	Enfants <5 ans Témoins : enfants du voisinage en bonne santé ou enfants sans GEA ou enfants sans GEA-RV	Rotarix	EV 77.7% (IC95 : 40.2-91.7)	-

Tableau 27. Efficacité en vie réelle de la vaccination contre les rotavirus selon les classes d'âge d'enfants vaccinés

Auteurs, année, référence, pays	Type d'études (n), méthode	Population	Vaccin	Critères de jugement	Résultats (OR ou EV avec IC 95%)	Limites/biais
Revue systématique avec méta-analyse						
Sun <i>et al.</i>, 2021(24)	31 études cas-témoins pour Rotarix avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans <12 mois : 2534 cas/9667 témoins ≥12 mois : 4107 cas/26630 témoins	2 doses de Rotarix	GEA-RV	<12 mois : OR=0.312 (IC95 : 0.211-0.461) ≥12 mois : OR=0.352 (IC95 : 0.245-0.504)	I ² >75%
	14 études cas-témoins pour RotaTeq avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans <12 mois : 219 cas/2164 témoins ≥12 mois : 662 cas/1538 témoins	3 doses de RotaTeq	GEA-RV	<12 mois : OR=0.299 (IC95 : 0.171-0.523) ≥12 mois : OR=0.356 (IC95 : 0.164-0.771)	
Hungerford <i>et al.</i>, 2017(26)	8 études cas-témoins et 1 étude de cohorte dans pays à hauts revenus avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans Cas confirmés par résultats de laboratoire	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	Hospitalisation et/ou passage aux urgences pour GEA-RV	<1 an : OR=0.10 (IC95 : 0.06-0.21) >1 an : OR=0.10 (IC95 : 0.04-0.24) <2 ans : OR=0.10 (IC95 : 0.03-0.30) >2 ans : OR=0.11 (IC95 : 0.07-0.17) 1-2 ans : OR=0.12 (IC95 : 0.07-0.20)	Certaines études incluses financées par des industries Pas d'analyse secondaire par type de vaccin
Willame <i>et al.</i>, 2018(25)	Revue systématique et méta-analyse (13 études cas-témoins)	Enfants <5 ans Cas confirmés par résultats de laboratoire	2 doses de Rotarix	Hospitalisation et/ou passage aux urgences pour GEA-RV	<1 an : EV 70% (IC95 : 60-77) ≥1 an : EV 58% (IC95 : 39-71)	Etude financée par le fabricant I ² =70% (IC95 : 46-83) pour ≥1 an

	avec modèle à effet aléatoire					
Burnett <i>et al.</i>, 2020(27)	Revue systématique et méta-analyse (13 études de pays à faible mortalité) avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix	Hospitalisation pour GEA-RV	<12 mois : EV 86% (IC95 : 81-90) 12-23 mois : EV 87% (IC95 : 80-91)	
			3 doses de RotaTeq	Hospitalisation pour GEA-RV	<12 mois : EV 86% (IC95 : 76-92) 12-23 mois : EV 84% (IC95 : 79-89)	
Revue systématique sans méta-analyse						
Jonesteller <i>et al.</i>, 2017(22)	8 études cas-témoins	Enfants <5 ans Témoins : enfants avec test négatif au rotavirus ou sans GEA	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	Hospitalisation et passage aux urgences pour GEA-RV	Rotarix : différence médiane -5% (<1 an vs ≥1 an) RotaTeq : différence médiane 4% (<1 an vs ≥1 an)	Résultats non significatifs
Karafillakis <i>et al.</i>, 2015(28)	1 étude (Belgique)	Enfants <5 ans	Rotarix ou RotaTeq	Hospitalisation pour GEA-RV	3-11 mois : EV 93% (IC95 : 80-97) ≥12 mois : EV 89% (IC95 : 75-95)	
	1 étude (Allemagne)	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	Hospitalisation pour GEA-RV	6-17 mois : EV 80% (IC95 : 77-83) 18-29 mois : EV 85% (IC95 : 82-88)	
	1 étude (Allemagne)	Enfants <5 ans	Rotarix ou RotaTeq	Consultation en ville pour GEA-RV	Plus jeunes : EV 74% (IC95 : 69-78) Plus âgés : EV 57% (IC95 : 45-65)	Pas d'informations supplémentaires sur l'âge exact
	1 étude (Espagne)	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3	GEA-RV toutes sévérités	<24 mois : EV 80% (IC95 : 70-86)	



doses de
RotaTeq

≥24 mois : EV 61% (IC95 :
0-84)
Différence significative
(p=0.0495)

Tableau 28. Efficacité en vie réelle de la vaccination dans la prévention des consultations en ville pour GEA-RV et GEA toutes causes

Auteurs, année, référence, pays	Type d'études (n), méthode	Population	Vaccin	Résultats (OR ou EV avec IC 95%)		Limites/biais
				Rotarix	RotaTeq	
Consultations en ville pour GEA-RV						
Hungerford <i>et al.</i>, 2017(26)	Revue systématique n'ayant retenu qu'une seule étude de cohorte d'un pays à hauts revenus (Etats-Unis)	Enfants <5 ans Cas confirmés par résultats de laboratoire	3 doses de RotaTeq		EV non ajustée 96% (IC95 : 76-100)	Une seule étude
Karafillakis <i>et al.</i>, 2015(28)	4 études de pays développés résumées	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	EV 68% (IC95 61-71) à 75% (IC95 : 62-93)		Pas de pool des données
Consultations en ville pour GEA toutes causes						
Hungerford <i>et al.</i>, 2017(26)	Revue systématique et méta-analyse (2 études de cohortes de pays à hauts revenus) avec modèle à effet aléatoire	Enfants <5 ans	2 doses de Rotarix ou 3 doses de RotaTeq	OR=0.60 non ajusté (IC95 : 0.42-0.87)		I ² =98.5% Seulement deux études incluses Pas d'analyse secondaire par type de vaccin

Annexe 10. Modélisation quantitative de l'impact attendu d'une vaccination contre les rotavirus en France (2018), en prenant en compte l'efficacité indirecte selon différents scénarii de couverture vaccinale et de baisse de protection (d'après Escolano *et al.*, 2020 (72))

Tableau 29. Efficacité indirecte, bénéfiques et risques d'une vaccination contre les rotavirus en France en 2018, selon différents scénarii de couvertures vaccinales et de baisse de protection (n = 20 000 simulations) (72)

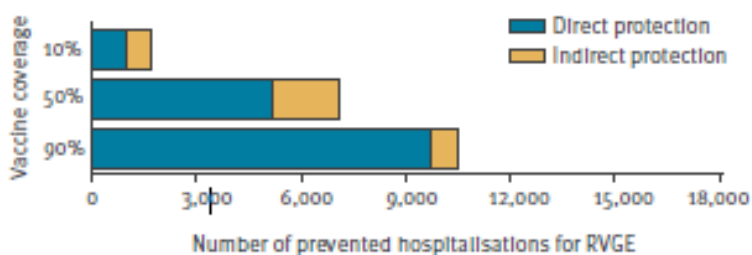
Vaccine coverage	Waning scenario	Indirect effectiveness, mean (SD)	Benefit: number of prevented rotavirus gastroenteritis cases		Risk: number of induced intussusceptions		Benefit-risk ratio	
			Median	95% uncertainty interval ^a	Median	95% uncertainty interval ^a	Median	95% uncertainty interval ^a
10%	Linear	6.4% (0.4)	1,686	1,274-2,173	6.1	3.9-9.3	277.0	165.0-462.1
			2.3	2.0-2.6			371.5	123.0-1,697
	Accelerated	5.5% (0.3)	1,546	1,169-1,192	0.006	0.001-0.02	254.6	152.1-428.6
50%	Linear	32.2% (2.0)	7,120	5,416-9,170	30.3	19.3-46.3	234.4	141.3-391.0
			9.8	8.7-10.9			317.0	106.5-1,425
	Accelerated	27.7% (1.6)	6,677	5,088-8,599	0.03	0.007-0.09	219.7	133.3-364.1
90%	Linear	57.9% (3.7)	7,478	5,662-9,634	54.6	35.0-83.8	296.8	98.3-1,361
			10.3	9.1-11.5			247.1	147.8-411.4
	Accelerated	49.9% (3.0)	10,500	8,050-13,420	0.05	0.01-0.2	247.3	83.7-1,132
90%	Linear	65.9% (4.3)	10,100	7,730-12,940	0.05	0.01-0.2	184.9	112.1-305.5
			13.9	12.5-15.4			247.3	83.7-1,132
	Absence	65.9% (4.3)	10,780	8,256-13,420	0.05	0.01-0.2	197.9	120.3-327.8
90%	Linear	65.9% (4.3)	14.8	13.4-16.3	0.05	0.01-0.2	266.4	88.6-1,231
			14.8	13.4-16.3			266.4	88.6-1,231

SD : standard deviation, 2 a 2.5%–97.5% percentiles.

Toutes les simulations prennent en compte un mixte de vaccins comprenant 70% Rotarix et 30% RotaTeq.

Les bénéfiques, les risques et les ratios sont précisés pour les hospitalisations (et pour les décès *en italique*)

Figure 16. Nombre d'hospitalisations prévenues par protection directe et indirecte, selon différents scénarii de couverture vaccinale (n = 20 000 simulations)



RVGE : gastro-entérites à rotavirus

Annexe 11. Résultats de la revue systématique des évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus publiée par l'ECDC en 2017.

Tableau 30. Résultats et détails de toutes les analyses économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus examinées par l'ECDC en 2017.

Pays	Référence	Perspective	Vaccin	Inclusion de la qualité de vie	Taux d'actualisation et l'horizon temporel (HT)	Inclusion d'une infection nosocomiale à rotavirus	Efficacité des vaccins contre la maladie grave	Couverture vaccinale	Prix de la vaccination (pour le schéma complet)	Résultats
Allemagne	Aidelsburger <i>et al.</i> (2014) (96)	SS	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	Rotarix : 87 % pendant deux années RotaTeq : 92 % pendant deux années	80 %	135 €	SS : Rotarix 116 973 € par QALY, RotaTeq 142 732 € par QALY
Allemagne	Knoll <i>et al.</i> (2013) (97)	SS PC	Rotarix	Non	Coûts : 3 % HT : 5 ans	Oui	94 %	87,5 %	102 €	Non applicable
Angleterre et Pays de Galles	Jit <i>et al.</i> (2007) (98)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % (3 % après 30 années) HT : durée de vie moyenne	Oui	94 %	95 %	102 € ou 110 €	SS : 89 000 € à 116 000 € par QALY PC : 79 600 € à 108 000 € par QALY
Belgique	Bilcke <i>et al.</i> (2008) (99)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 % HT : 7 ans	Oui	96 % à 100 %, avec un taux de décroissance	98 %	111 €	SS : 51 030 € à 65 767 € par QALY PC : 7 572 € à 30 227 € par QALY

Espagne	Imaz <i>et al.</i> (2014) (100)	SS PC	RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	74 %	96 %	133,5 €	SS : 280 338 € par QALY PC : 210 167 € par QALY
Espagne (Catalogne)	García-Basteiro <i>et al.</i> (2011) (101)	SS	Non indiqué	Non	Non considéré HT : 6 ans	Oui	81,8 % à 100 %	96 %	187 €	Non applicable
Espagne (Castilla et León)	Pérez-Rubio <i>et al.</i> (2011) (102)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 5 % Bénéfices : 5 % HT : 5 ans	Non	94 %	100 %	Rotarix : 187,1 € RotaTeq : 139 €	SS : RotaTeq 74 959 € par QALY, Rotarix 52 603 € par QALY PC : 45 624 € par QALY, Rotarix 23 435 € par QALY
Finlande	Nohnyek <i>et al.</i> (2009) (103)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Non considéré HT : 5 ans	Non	96 %	100 %	Rotarix : 79 € RotaTeq : 88,5 €	SS : Rotarix 25 218 € par QALY, RotaTeq 45 199 € par QALY
Finlande	Salo <i>et al.</i> (2007) (103)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	96 %	100 %	79 €	SS : 20 359 € à 37 763 € par QALY (13 141 € à 26 678 € par QALY si l'analyse inclut le traitement à domicile et

										les cas nosocomiaux) PC : Économie de coûts à 7 543 € par QALY
France	Yamin <i>et al.</i> (2016) (82)	PC	RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % pendant 30 ans, puis réduit à 2 % Bénéfices : 4 % pendant 30 ans, puis réduit à 2 % HT : 50 ans	Oui	62 % à 65 % (les deux premières années) 71 % à 75 % dix années plus tard	75 %	115 € et 135 €	PC : RotaTeq 28 500 € par QALY (modèle dynamique) ou 34 000 € par QALY (modèle statique)
France	Melliez <i>et al.</i> (2008) (80)	PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 3 ans	Non	85 %	75 %	150 €	PC : 138 690 € par QALY
France	Standaert <i>et al.</i> (2008) (83)	PC	Rotarix	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 % HT : durée de vie moyenne	Oui	87 %	85 %	114 €	PC : Rotarix 44 583 € par QALY
Irlande	Tilson <i>et al.</i> (2011) (104)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 4 % HT : 5 ans	Oui	100 %	90 %	100 €	SS : 112 048 € par QALY PC : 72 736 € par QALY (Les estimations ont été réduites à 68 896 € et 43 916 € par

										QALY respectivement lorsque l'on considère la qualité de vie de l'aidant)
Italie	Giammanco <i>et al.</i> (2009) (105)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non	85 % à 90 %, avec un taux de décroissance	90 %	SS : 65,6 € PC : 164,1 €	Non applicable
Pays-Bas	Rozenbaum <i>et al.</i> (2011) (106)	PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % HT : 5 ans	Oui	94,5 %	95 %	75 €	PC : 46 717 € par QALY
Pays-Bas	Mangen <i>et al.</i> (2010) (107)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 % HT : 20 ans	Oui	Rotarix : 92 % RotaTeq : 88 %	97 %	Rotarix : 90 € RotaTeq : 84 €	SS : RotaTeq 58 000 € par DALY, RV1 53 000 € par DALY PC : RotaTeq 54 000 par DALY, RV1 49 000 par DALY
Pays-Bas	Goossens <i>et al.</i> (2008) (108)	PC	Rotarix	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 % HT : durée de vie moyenne	Oui	100 %	100 %	80 € ou 100 €	PC : 21 900 € à 35 076 € par QALY
Pays-Bas	Zomer <i>et al.</i> (2008) (109)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 %	Oui	84,7 % à 94,5 %	97 %	135 € ou 138 €	SS : 124 000 € par DALY PC : 119 000 € par QALY

					HT : 5 ans					
Royaume-Uni	Martin <i>et al.</i> (2009) (110)	SS PC	Rotarix	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % HT : durée de vie moyenne	Oui	100 % (1e an- née) 92,2 % (2e année)	88 %	122 €	SS : 34 015 € par QALY PC : 16 730 € par QALY
Royaume-Uni	Lorgelly <i>et al.</i> (2008) (111)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % HT : 5 ans	Non	92 %	91 %	88 €	SS : 258 700 € par année de vie

Annexe 12. Résultats de la liste de contrôle AMSTAR-2 pour les revues systématiques de la littérature

Référence	AMSTAR-2 note	Motif du rejet	AMSTAR-2															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Arlegui <i>et al.</i> 2020 (71)	Qualité critiquement faible	Non centré sur les vaccins antirotavirus	N	N	O	PO	O	O	N	PO	N	O	-	-	N	O	-	O
Arlegui <i>et al.</i> 2020 (73)	Qualité critiquement faible	Non centré sur les vaccins antirotavirus	N	N	O	O	O	O	N	PO	N	O	-	-	N	O	-	O
Boujaoude <i>et al.</i> 2018 (112)	Qualité critiquement faible	Revue des études dans les pays à faible revenu	N	N	O	O	N	N	N	PO	N	N	-	-	N	O	-	O
Carvalho <i>et al.</i> 2018 (113)	Qualité critiquement faible	Revue des études dans les pays à faible revenu	O	N	O	PO	O	O	N	PO	N	N	-	-	N	O	-	O
Gibson <i>et al.</i> 2016 (114)	Qualité critiquement faible	Non centré sur les vaccins antirotavirus	O	N	O	PO	O	O	N	PO	N	N	-	-	N	O	-	O
Guzman-Holst <i>et al.</i> 2021 (61)	Faible qualité	Revue des études au Mexique	O	PO	O	PO	O	O	N	PO	PO	O	-	-	O	O	-	O

Haider <i>et al.</i> 2019 (115)	Faible qualité	Revue des études dans les pays à faible revenu	O	O	O	PO	O	O	N	PO	O	O	-	O	O	O	O	O
Kotirum <i>et al.</i> 2017 (84)	Qualité critiqueusement faible	Non rejeté	O	N	O	PO	O	O	PO	O	N	O	-	-	N	O	-	O
Loze <i>et al.</i> 2017 (116)	Qualité critiqueusement faible	Non centré sur les vaccins antirotavirus	N	N	O	PO	O	O	N	N	N	O	-	-	N	O	-	O
Nagi <i>et al.</i> 2021 (117)	Qualité critiqueusement faible	Revue des études au Moyen-Orient et en Afrique du Nord	O	N	O	PO	O	O	PO	O	N	O	-	-	N	O	-	O
Nymark <i>et al.</i> 2017 (118)	Qualité critiqueusement faible	Non centré sur les vaccins antirotavirus	N	N	O	O	O	O	PO	N	N	N	-	-	N	O	-	O
Nymark <i>et al.</i> 2021 (119)	Qualité critiqueusement faible	Non centré sur les vaccins antirotavirus	N	N	O	PO	O	O	N	N	N	O	-	-	N	N	-	O
Pan <i>et al.</i> 2015 (120)	Qualité critiqueusement faible	Revue des études au Chine	O	N	Y	PO	Y	Y	N	PO	N	Y	-	-	N	Y	-	N
Pindyck <i>et al.</i> 2018 (121)	Qualité critiqueusement faible	Non pertinent (pas de discussion sur le rapport coût-efficacité)	O	N	O	PO	N	N	N	N	N	N	O	N	N	Y	N	Y

Rafferty <i>et al.</i> 2017 (122)	Qualité critiquement faible	Revue de cadrage, non systématique	O	N	O	PO	O	O	N	N	N	O	-	-	N	O	-	O
Thiboonboon <i>et al.</i> 2016 (123)	Qualité critiquement faible	Examen des études concernant la méthodologie	O	PO	O	PO	O	O	N	PO	N	O	-	-	N	O	-	O
Vo <i>et al.</i> 2018 (124)	Qualité critiquement faible	Revue des études au Vietnam	N	N	O	PO	N	N	N	PO	N	N	-	-	N	N	-	O
Willem <i>et al.</i> 2017 (125)	Qualité critiquement faible	Examen des études concernant la méthodologie	O	N	O	PO	N	N	N	N	N	N	-	-	N	O	-	O
Wong <i>et al.</i> 2017 (126)	Qualité critiquement faible	Revue des études à Hong Kong	O	N	O	PO	O	O	N	PO	N	O	-	-	N	O	-	O

O : Oui

N : Non

PO : Partielle oui

- : Non applicable

Annexe 13. Résultats sélectionnés de l'examen systématique publié par Kotirum *et al.* en 2017 concernant les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus.

Tableau 31 : Résultats sélectionnés de l'examen systématique publié par Kotirum *et al.* en 2017 (84) concernant les évaluations économiques des programmes de vaccination des nourrissons contre le rotavirus

Pays	Référence	Perspective	Vaccin	Inclusion de la qualité de vie	Taux d'actualisation et l'horizon temporel (HT)	Inclusion d'une infection nosocomiale à rotavirus	Efficacité des vaccins contre la maladie grave	Couverture vaccinale	Prix de la vaccination (pour le schéma complet)	Résultats
Allemagne	Karmann <i>et al.</i> (2015) (127)	SS	Non indiqué	Non	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	La réduction totale des coûts pour 1 000 enfants était de 39 686 € Pas considéré comme une économie de coûts
Allemagne	Knoll <i>et al.</i> (2013) (97)*	SS PC	Rotarix	Non	Coûts : 3 % HT : 5 ans	Oui	94 %	87,5 %	102 €	Probablement une intervention permettant de réaliser des économies
Angleterre et le Pays de Galles	Atkins <i>et al.</i> (2012) (88)	SS	RotaTeq	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % HT : 50 ans	Oui	100 %	95 %	£ 45,6	£20 497 par QALY (modèle statique) £12 902 par QALY (modèle dynamique) Considéré comme coût efficace
Angleterre et le Pays de Galles	Jit <i>et al.</i> (2007) (98)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % (3 % après 30 années)	Oui	94 %	95 %	102 € ou 110 €	SS : 89 000 € à 116 000 € par QALY PC : 79 600 € à 108 000 € par QALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace

					HT : durée de vie moyenne					
Argentine	Marti <i>et al.</i> (2015) (87)	SS	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 5 % Bénéfices : 5 % HT : durée de vie moyenne	Non indiqué	85 %	76 à 94 %	Rotarix : \$65,4 RotaTeq : \$73,8	Rotarix : économie de coûts RotaTeq : dominé par Rotarix Considéré comme coût efficace
Argentine	Uruena <i>et al.</i> (2015) (128)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	Rotarix : 85 % RotaTeq : 95,8 %	79,2 à 88 %	Rotarix : \$21,26 RotaTeq : \$21,92	Rotarix : SS : \$3 870 par DALY PC : \$1 802 par DALY RotaTeq : SS : \$2 414 par DALY PC : \$358 par DALY Considéré comme coût efficace
Australie	Newall <i>et al.</i> (2007) (129)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 5 % Bénéfices : 5 % HT : 5 ans	Oui	95,8 %	90 %	Rotarix : \$165 RotaTeq : \$186	Rotarix : SS : AUS\$60 073 par QALY PC : économie de coûts RotaTeq : SS : AUS\$67 681 par QALY PC : économie de coûts Considéré comme coût efficace
Autriche	Zlamy <i>et al.</i> (2013) (130)	SS	Rotarix RotaTeq	Non	Non indiqué	Oui	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Réduction annuelle observée des coûts de 72,7 millions € Probablement une intervention permettant de réaliser des économies

Belgique	Bilcke <i>et al.</i> (2009) (99)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 % HT : 7 ans	Oui	90 à 100 %	98 %	116 € à 173 €	Rotarix : SS : 52 030 € par QALY PC : 7 525 € par QALY RotaTeq : SS : 65 767 € par QALY PC : 30 227 € par QALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Belgique	Dhont <i>et al.</i> (2008) (131)	SS PC	RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 % HT : 5 ans	Oui	86 à 95,8 %	90 %	132,36 €	Prévention de 4 850 hospitalisations, 995 cas d'infections nosocomiales, 7 145 cas traités par un médecin généraliste, 8 190 cas non vus par un professionnel de santé, SS : 7,1 millions € d'économie PC : 12 millions € d'économie Probablement une intervention permettant de réaliser des économies
Belgique	Standaert <i>et al.</i> (2013) (132)	SS	Rotarix RotaTeq	Oui	Non indiqué	Non indiqué	95 %	85 %	139 €	51 000 € par QALY Considéré comme coût efficace
Belgique, Angleterre et le Pays de Galles, la Finlande, la	Jit <i>et al.</i> (2009) (133)	SS	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	96 à 100 %	75 à 98 %	Rotarix : 120 à 146 € RotaTeq : 123 à 165 €	Probablement coût-efficace uniquement en Finlande si le seuil de coût-efficacité est de 30 000 € par QALY.

France, les Pays-Bas											Si le prix des vaccins était réduit à 28 à 51 € par dose (selon le pays), les programmes de vaccination seraient coût-efficace Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace, sauf en Finlande où il serait coût efficace
Canada	Fisman <i>et al.</i> (2012) (86)	SS	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	95,8 %	68,9 à 93,2 %	Rotarix : CAD\$55,2 RotaTeq : CAD\$95,55	Rotarix : CAD\$2 400 par QALY RotaTeq : Dominé par Rotarix Considéré comme coût efficace	
Canada	Coyle <i>et al.</i> (2012) (134)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	84 à 96 %	94 %	Rotarix : \$186,86 RotaTeq : \$209,52	Rotarix : SS : US\$122 000 par QALY PC : Dominant RotaTeq : SS : US\$108 000 par QALY PC : Dominant Considéré comme coût efficace	
Corée du Sud	Kang <i>et al.</i> (2013) (135)	SS PC	RotaTeq	Non	Coûts : 5 % Bénéfices : 5 % HT : 5 ans	Oui	93,7 à 95,8 %	100 %	\$250	SS : 415 \$ par cas évité, 2 947 \$ par hospitalisation évitée PC : 313 \$ par cas évité, 2 224 \$ par hospitalisation évitée. Considéré comme coût efficace	

Espagne	Diez-Domingo <i>et al.</i> (2010) (136)	SS PC	RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	95,8 %	90 %	Non indiqué	Réduction de 10 987 hospitalisations, 2 053 infections nosocomiales SS : 22 millions € d'économies PC : 38 millions € d'économies Probablement une intervention permettant de réaliser des économies
Espagne	Imaz <i>et al.</i> (2014) (100)*	SS PC	RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	74 %	96 %	133,5 €	SS : 280 338 € par QALY PC : 210 167 € par QALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Espagne	Pérez-Rubio <i>et al.</i> (2011) (102)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 5 % Bénéfices : 5 % HT : 5 ans	Non	94 %	100 %	Rotarix : 187,1 € RotaTeq : 139 €	SS : RotaTeq 74 959 € par QALY, Rotarix 52 603 € par QALY PC : 45 624 € par QALY, Rotarix 23 435 € par QALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Etats-Unis	Shim <i>et al.</i> (2009) (89)	SS PC	RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 20 ans	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	\$245	SS : US\$192 100 par QALY PC : US\$104 610 par QALY Considéré comme coût efficace
Etats-Unis	Weycker <i>et al.</i> (2009) (137)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3 %	Non indiqué	96 %	100 %	Rotarix : \$223,5	L'utilisation du Rotarix par rapport au RotaTeq réduirait les coûts de 77,2

					Bénéfices : 5 % HT : 5 ans				RotaTeq : \$236,52	millions de dollars, et serait plus efficace pour réduire les cas Probablement une intervention permettant de réaliser des économies
Etats-Unis	Widdowson <i>et al.</i> (2007) (138)	SS PC	Non indiqué	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non	96 %	70 %	\$0 à \$300	Programme de vaccination à coût neutre avec des coûts de vaccin de 124 US\$ (SS) et 36 US\$ (PC) Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Etats-Unis	Zhou <i>et al.</i> (2014) (90)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Réduction de 1 582 940 cas, 19 décès SS : économies de 327 millions US\$ PC : économies de 595 millions US\$ Probablement une intervention permettant de réaliser des économies
France	Huet <i>et al.</i> (2007) (139)	SS PC	RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	93,9 à 95,6 %	90 %	91,2 à 175,8 €	Prévention de 249 400 cas, 25 700 hospitalisations, 6 000 cas nosocomiaux, 11 décès. SS : 47 millions € d'économies PC : 88 millions € d'économies Probablement une intervention permettant de réaliser des économies

France	Melliez <i>et al.</i> (2008) (80)*	PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 3 ans	Non	85 %	75 %	150 €	PC : 138 690 € par QALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
France	Standaert <i>et al.</i> (2008) (83)*	PC	Rotarix	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 % HT : durée de vie moyenne	Oui	87 %	85 %	114 €	PC : Rotarix 44 583 € par QALY Considéré comme coût efficace
Grèce	Syriopoulou <i>et al.</i> (2011) (140)	SS PC	RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 0 % HT : 5 ans	Oui	95,8 %	88 %	126,81 €	SS : 5,9 millions € d'économies PC : 9 millions € d'économies Probablement une intervention permettant de réaliser des économies
Hong Kong	Ho <i>et al.</i> (2008) (141)	SS	Non indiqué	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	89,5 à 96 %	100 %	\$20 à \$90	Économies de coûts si les vaccins coûtent moins de US\$40 à US\$92 par schéma complet Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Irlande	Tilson <i>et al.</i> (2011) (104)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 4 % HT : 5 ans	Oui	100 %	90 %	100 €	SS : 112 048 € par QALY PC : 72 736 € par QALY (Les estimations ont été réduites à 68 896 € et 43 916 € par QALY respectivement lorsque l'on considère la qualité de vie de l'aidant)

										Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Israël	Chodick <i>et al.</i> (2009) (142)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Oui	85 %	94 %	Rotarix : \$227 RotaTeq: \$120 à \$243	Rotarix : US\$10 995 par QALY RotaTeq : US\$30 674 par QALY Considéré comme coût efficace
Italie	Giammanco <i>et al.</i> (2009) (105)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non	85 % à 90 %, avec un taux de décroissance	90 %	SS : 65,6 € PC : 164,1 €	Peu probable qu'il s'agisse d'une intervention permettant de réaliser des économies
Italie	Panatto <i>et al.</i> (2009) (143)	SS PC	Non indiqué	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 % HT : 5 ans	Oui	Non indiqué	Non indiqué	80 €	SS : 9 186 € par QALY PC : économie de coûts Considéré comme coût efficace
Japon	Itzler <i>et al.</i> (2013) (144)	SS PC	RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	88 %	94 %	24 600 ¥	SS : 4 million ¥ par QALY PC : 2 million ¥ par QALY Considéré comme coût efficace
Japon	Sato <i>et al.</i> (2011) (145)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 5 % Bénéfices : 5 % HT : 5 ans	Non	95 %	100 %	20 000 ¥	SS : 9,8 million ¥ par QALY PC : 900 000 ¥ par QALY Considéré comme coût efficace
Oman	Al Awaidy <i>et al.</i> (2014) (146)	SS PC	RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	88 %	94 %	\$ 59,97	SS : US\$2 964 par QALY PC : Economies de coûts Considéré comme coût efficace

Pays-Bas	Bruijn-Verhagen <i>et al.</i> (2013) (81)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 20 ans	Oui	88 à 100 %	88 %	75 €	Vaccination des nourrissons à risque par rapport à l'absence de vaccination : 2 600 € par QALY Vaccination universelle des nourrissons par rapport à l'absence de vaccination : 60 200 € par QALY Vaccination universelle des nourrissons par rapport à la vaccination des nourrissons à risque : 162 000 € par QALY Considéré comme coût efficace
Pays-Bas	Goossens <i>et al.</i> (2008) (108)*	PC	Rotarix	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 % HT : durée de vie moyenne	Oui	100 %	100 %	80 € ou 100 €	PC : 21 900 € à 35 076 € par QALY Considéré comme coût efficace
Pays-Bas	Mangen <i>et al.</i> (2010) (107)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 % HT : 20 ans	Oui	Rotarix : 92 % RotaTeq : 88 %	97 %	Rotarix : 90 € RotaTeq : 84 €	SS : RotaTeq 58 000 € par DALY, Rotarix 53 000 € par DALY PC : RotaTeq 54 000 € par DALY, Rotarix 49 000 € par DALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Pays-Bas	Rozenbaum <i>et al.</i> (2011) (106)*	PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 %	Oui	94,5 %	95 %	75 €	PC : 46 717 € par QALY Considéré comme coût efficace

					HT : 5 ans					
Pays-Bas	Tu <i>et al.</i> (2013) (147)	PC	Non indiqué	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 % HT : 5 ans	Oui	94,5 %	95 %	75 €	3000 à 4000 € par QALY Considéré comme coût efficace
Pays-Bas	Zomer <i>et al.</i> (2008) (109)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 % HT : 5 ans	Oui	84,7 % à 94,5 %	97 %	135 € ou 138 €	SS : 124 000 € par DALY PC : 119 000 € par QALY Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Royaume-Uni	Lorgelly <i>et al.</i> (2008) (111)*	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % HT : 5 ans	Non	92 %	91 %	88 €	SS : 258 700 € par année de vie Peu susceptible d'être considéré comme coût efficace
Royaume-Uni	Martin <i>et al.</i> (2009) (110)*	SS PC	Rotarix	Oui	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 % HT : 5 ans	Oui	100 % (1e année) 92,2 % (2e année)	88 %	122 €	SS : 34 015 € par QALY PC : 16 730 € par QALY Considéré comme coût efficace
Taiwan	Chang <i>et al.</i> (2013) (148)	SS	Rotarix RotaTeq	Oui	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non indiqué	86 à 98 %	96 à 98,1 %	Rotarix : \$172 RotaTeq : \$200	Pas coût-efficace
Taiwan	Itzler <i>et al.</i> (2011) (149)	SS PC	RotaTeq	Oui	Non indiqué	Non indiqué	88 %	96 %	\$60 à \$90	SS : coût neutre à US\$65,4 PC : coût neutre à US\$78,6 Considéré comme coût efficace

Taiwan	Wu <i>et al.</i> (2009) (150)	SS PC	Rotarix RotaTeq	Non	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 % HT : 5 ans	Non	95,8 %	90 %	Rotarix : \$160 RotaTeq : \$180	Rotarix: coût-neutre à 27 US\$ (SS) et 41 US\$ (PC) RotaTeq: coût-neutre à 20 US\$ (SS) et 29 US\$ (PC) Peu probable qu'il s'agisse d'une intervention permettant de réaliser des économies
--------	----------------------------------	----------	--------------------	-----	--	-----	--------	------	--	---

* études également incluses dans l'analyse de l'ECDC (2017)

Annexe 14. La liste de contrôle CHEERS pour les évaluations économiques qui n'ont pas été inclus dans les revues systématiques réalisées par l'ECDC ou par Kotirum *et al.*

Tableau 32 : La liste de contrôle CHEERS pour les évaluations économiques qui n'ont pas été inclus dans les revues systématiques réalisées par l'ECDC ou par Kotirum *et al.*

Item	Domain	Question	Brujning-Verhagen 2013 (81)
1	Title and abstract	Identify the study as an economic evaluation or use more specific terms such as “cost-effectiveness analysis”, and describe the interventions compared	✓
2	Title and abstract	Provide a structured summary of objectives, perspective, setting, methods (including study design and inputs), results (including base case and uncertainty analyses), and conclusions	✓
3	Introduction	Provide an explicit statement of the broader context for the study, Present the study question and its relevance for health policy or practice decisions	✓
4	Methods	Describe characteristics of the base case population and subgroups analysed, including why they were chosen	✓
5	Methods	State relevant aspects of the system(s) in which the decision(s) need(s) to be made	✓
6	Methods	Describe the perspective of the study and relate this to the costs being evaluated	✓
7	Methods	Describe the interventions or strategies being compared and state why they were chosen	✓
8	Methods	State the time horizon(s) over which costs and consequences are being evaluated and say why appropriate	✓
9	Methods	Report the choice of discount rate(s) used for costs and outcomes and say why appropriate	✓
10	Methods	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit in the evaluation and their relevance for the type of analysis performed	✓
11a	Methods	Single study-based estimates: Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data	
11b	Methods	Synthesis-based estimates: Describe fully the methods used for identification of included studies and synthesis of clinical effectiveness data	Non applicable

12	Methods	If applicable, describe the population and methods used to elicit preferences for outcomes	✓
13a	Methods	Single study-based economic evaluation: Describe approaches used to estimate resource use associated with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs	Non applicable
13b	Methods	Model-based economic evaluation: Describe approaches and data sources used to estimate resource use associated with model health states. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs	✓
14	Methods	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs. Describe methods for adjusting estimated unit costs to the year of reported costs if necessary. Describe methods for converting costs into a common currency base and the exchange rate	✓
15	Methods	Describe and give reasons for the specific type of decision-analytical model used. Providing a figure to show model structure is strongly recommended	✓
16	Methods	Describe all structural or other assumptions underpinning the decision-analytical model	✓
17	Methods	Describe all analytical methods supporting the evaluation. This could include methods for dealing with skewed, missing, or censored data; extrapolation methods; methods for pooling data; approaches to validate or make adjustments (such as half cycle corrections) to a model; and methods for handling population heterogeneity and uncertainty	✓
18	Results	Report the values, ranges, references, and, if used, probability distributions for all parameters. Report reasons or sources for distributions used to represent uncertainty where appropriate. Providing a table to show the input values is strongly recommended	✓
19	Results	For each intervention, report mean values for the main categories of estimated costs and outcomes of interest, as well as mean differences between the comparator groups. If applicable, report incremental cost-effectiveness ratios	✓
20a	Results	Single study-based economic evaluation: Describe the effects of sampling uncertainty for the estimated incremental cost and incremental effectiveness parameters, together with the impact of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective).	Non applicable

20b	Results	Model-based economic evaluation: Describe the effects on the results of uncertainty for all input parameters, and uncertainty related to the structure of the model and assumptions.	✓
21	Results	If applicable, report differences in costs, outcomes, or cost-effectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients with different baseline characteristics or other observed variability in effects that are not reducible by more information	X
22	Discussion	Summarise key study findings and describe how they support the conclusions reached. Discuss limitations and the generalisability of the findings and how the findings fit with current knowledge	✓
23	Other	Describe how the study was funded and the role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis. Describe other non-monetary sources of support	X
24	Other	Describe any potential for conflict of interest of study contributors in accordance with journal policy. In the absence of a journal policy, we recommend authors comply with International Committee of Medical Journal Editors recommendations	✓
Score			22
Percentage			91,7 %

Références bibliographiques

1. Dornbusch HJ, Vesikari T, Guarino A, LoVecchio A, Hadjipanayis A, Koletzko B. Rotavirus vaccination for all children or subgroups only ? Comment of the European Academy of Paediatrics (EAP) and the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) recommendation group for rotavirus vaccination. *Eur J Pediatr* 2020;179(9):1489-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03608-5>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC; 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>
3. Poelaert D, Pereira P, Gardner R, Standaert B, Benninghoff B. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine* 2018;36(17):2243-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.080>
4. European Rotavirus Network. EUROROTANET annual report 2020. Liverpool : University of Liverpool; 2021. http://www.eurorotanut.com/wp-content/uploads/2021/11/EuroRotaNet_report-2020_20211115_Final_v1.0.pdf
5. Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Ministère de la santé et des solidarités, Direction générale de la santé. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois (séances du 22 septembre et du 05 décembre 2006). Paris; 2006. https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_220906_rotavirus.pdf
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois [28 mai 2010]. Paris: HCSP; 2010. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDommaine?clefr=151>
7. Restivo V, Costantino C, Giorgianni G, Cuccia M, Tramuto F, Corsello G, *et al.* Case-control study on intestinal intussusception: implications for anti-rotavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(12):1135-41. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1546122>
8. McGeoch LJ, Finn A, Marlow RD. Impact of rotavirus vaccination on intussusception hospital admissions in England. *Vaccine* 2020;38(35):5618-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.078>
9. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus [29 novembre 2013]. Paris: HCSP; 2013. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDommaine?clefr=404>
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins contre les rotavirus (RotaTeq et Rotarix) et rappel sur la prise en charge de l'invagination intestinale aiguë du nourrisson - Point d'Information [31/03/2015] [En ligne] 2015. <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-contre-les-rotavirus-RotaTeq-et-Rotarix-et-rappel-sur-la-prise-en-charge-de-l-invagination-intestinale-aigue-du-nourrisson-Point-d-Information>
11. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus [21 avril 2015]. Paris: HCSP; 2015. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>
12. Fotso Kamdem A, Vidal C, Pazart L, Leroux F, Pugin A, Savet C, *et al.* Incidence of acute intussusception among infants in eastern France: results of the EPIstudy trial. *Eur J Pediatr* 2017;176(3):301-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-016-2838-z>
13. Clark AD, Hasso-Agopsowicz M, Kraus MW, Stockdale LK, Sanderson CFB, Parashar UD, *et al.* Update on the global epidemiology of intussusception: a systematic review of incidence rates, age distributions and case-fatality ratios among children aged <5 years, before the

introduction of rotavirus vaccination. *Int J Epidemiol* 2019;48(4):1316-26.

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyz028>

14. Ardura-Garcia C, Kreis C, Rakic M, Jaboyedoff M, Mallet MC, Low N, *et al.* Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39(22):2917-28.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.039>

15. Marinosci A, Doit C, Koehl B, Belhacel K, Mariani Kurkdjian P, Melki I, *et al.* Gastro-entérites nosocomiales à rotavirus : étude rétrospective dans un service de pédiatrie générale. *Arch Pediatr* : 2016;23(11):1118-23.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2016.07.006>

16. Koukou D, Chatzichristou P, Trimis G, Siahaidou T, Skiathitou A-V, Koutouzis EI, *et al.* Rotavirus gastroenteritis in a neonatal unit of a Greek tertiary hospital: Clinical characteristics and genotypes. *PLoS ONE* 2015;10(7).

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133891>

17. Camilloni B, Alunno A, Nunzi E, Sarnari L, Ianiro G, Monini M. Hospital-acquired rotavirus acute gastroenteritis in 10 consecutive seasons in Umbria (Italy). *J Med Virol* 2020;92(12):3202-8.

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25878>

18. World Health Organization. Guidance for the development of evidence-based vaccination-related recommendations. Geneva: WHO; 2017.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/general/guidelines-development-recommendations.pdf?sfvrsn=e455fd4b_2&download=true

19. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, *et al.* 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(9601):1757-63.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61744-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61744-9)

20. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, *et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23-33.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052664>

21. Bergman H, Henschke N, Hungerford D, Pitan F, Ndwandwe D, Cunliffe N, *et al.* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021;11:CD008521.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008521.pub6>

22. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. Effectiveness of rotavirus vaccination: a systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006-2016. *Clin Infect Dis* 2017;65(5):840-50.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix369>

23. Lamberti LM, Ashraf S, Walker CLF, Black RE. A systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(9):992-8.

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001232>

24. Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, *et al.* Association of rotavirus vaccines with reduction in rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *JAMA pediatrics* 2021;175(7):e210347.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0347>

25. Willame C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Gvozdenović E, Kochems K, Oordt-Speets A, Praet N, *et al.* Effectiveness of the oral human attenuated rotavirus vaccine: A systematic review and meta-analysis-2006-2016. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(11):ofy292.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy292>

26. Hungerford D, Smith K, Tucker A, Iturriza-Gómara M, Vivancos R, McLeonard C, *et al.* Population effectiveness of the pentavalent and monovalent rotavirus vaccines: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis* 2017;17(1).

<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2613-4>

27. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(9):e1195-e202.

[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30262-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30262-X)

28. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine* 2015;33(18):2097-107.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.016>
29. Kittel PA. The impact of the recommendation of routine rotavirus vaccination in Germany: An interrupted time-series analysis. *Vaccine* 2018;36(2):243-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.041>
30. Sabbe M, Berger N, Blommaert A, Ogunjimi B, Grammens T, Callens M, *et al.* Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014. *Euro surveillance* 2016;21(27).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30273>
31. Gower CM, Stowe J, Andrews NJ, Dunning J, Ramsay ME, Ladhani SN. Sustained declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis in vaccinated and unvaccinated individuals during the five years since Rotavirus vaccine introduction in England. *Clinical Infect Dis* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab460>
32. Leino T, Baum U, Scott P, Ollgren J, Salo H. Impact of five years of rotavirus vaccination in Finland - And the associated cost savings in secondary healthcare. *Vaccine* 2017;35(42):5611-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.052>
33. Prelog M, Gorth P, Zwazi I, Kleines M, Streng A, Zlomy M, *et al.* Universal mass vaccination against rotavirus: indirect effects on rotavirus infections in neonates and unvaccinated young infants not eligible for vaccination. *J Infect Dis* 2016;214(4):546-55.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw186>
34. Forrest R, Jones L, Willocks L, Hardie A, Templeton K. Impact of the introduction of rotavirus vaccination on paediatric hospital admissions, Lothian, Scotland: a retrospective observational study. *Arch Dis Child* 2017;102(4):323-7.
<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311135>
35. Marquis A, Koch J. Impact of routine rotavirus vaccination in germany: evaluation five years after its introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(7):e109-e16.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002656>
36. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, *et al.* Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA pediatrics* 2018;172(10):958-65.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>
37. Rotheram S, Cooper J, Ronzi S, Barr B, Whitehead M. What is the qualitative evidence concerning the risks, diagnosis, management and consequences of gastrointestinal infections in the community in the United Kingdom? A systematic review and meta-ethnography. *PLoS ONE* 2020;15(1):e0227630.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227630>
38. Pockett RD, Adlard N, Carroll S, Rajoriya F. Paediatric hospital admissions for rotavirus gastroenteritis and infectious gastroenteritis of all causes in England: an analysis of correlation with deprivation. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):777-84.
<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.555757>
39. Wilson SE, Rosella LC, Wang J, Renaud A, Le Saux N, Crowcroft NS, *et al.* Equity and impact: Ontario's infant rotavirus immunization program five years following implementation. A population-based cohort study. *Vaccine* 2019;37(17):2408-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.061>
40. Gosselin V, Généreux M, Gagneur A, Petit G. Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing severe gastroenteritis in young children according to socioeconomic status. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(10):2572-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1189038>
41. Hungerford D, Vivancos R, Read JM, Iturriza-Gómara M, French N, Cunliffe NA. Rotavirus vaccine impact and socioeconomic deprivation: an interrupted time-series analysis of gastrointestinal disease outcomes across primary and secondary care in the UK. *BMC Med* 2018;16(1):10.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0989-z>
42. Hungerford D, Read JM, Cooke RP, Vivancos R, Iturriza-Gómara M, Allen DJ, *et al.* Early impact of rotavirus vaccination in a large paediatric

- hospital in the UK. *J Hosp Infect* 2016;93(2):117-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2015.12.010>
43. European Medicines Agency. Rotarix. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_fr.pdf
44. European Medicines Agency. Rotateq. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: EMA; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_fr.pdf
45. Cates JE, Amin AB, Tate JE, Lopman B, Parashar U. Do rotavirus strains affect vaccine effectiveness? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(12):1135-43.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003286>
46. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, Boom JA, Englund JA, Staat MA, *et al.* long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;61(12):1792-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ872>
47. Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, *et al.* Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014;14(9):847-56.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70832-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70832-1)
48. Bibera GL, Chen J, Pereira P, Benninghoff B. Dynamics of G2P4 strain evolution and rotavirus vaccination: A review of evidence for Rotarix. *Vaccine* 2020;38(35):5591-600.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.059>
49. Hungerford D, Allen DJ, Nawaz S, Collins S, Ladhani S, Vivancos R, *et al.* Impact of rotavirus vaccination on rotavirus genotype distribution and diversity in England, September 2006 to August 2016. *Euro surveillance* 2019;24(6).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2019.24.6.1700774>
50. Hemming-Harlow M, Vesikari T, Uhari M, Renko M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, *et al.* Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 Years in Finland. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2017;6(4):317-23.
<http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piw061>
51. Roczo-Farkas S, Kirkwood CD, Cowley D, Barnes GL, Bishop RF, Bogdanovic-Sakran N, *et al.* The impact of rotavirus vaccines on genotype diversity: A comprehensive analysis of 2 decades of Australian surveillance data. *J Infect Dis* 2018;218(4):546-54.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy197>
52. Staat MA, Payne DC, Halasa N, Weinberg GA, Donauer S, Wikswo M, *et al.* Continued evidence of the impact of rotavirus vaccine in children less than 3 years of age from the United States New vaccine surveillance network: A multisite active surveillance program, 2006-2016. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):e421-e9.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa150>
53. Ogden KM, Tan Y, Akopov A, Stewart LS, McHenry R, Fonnesebeck CJ, *et al.* Multiple Introductions and antigenic mismatch with vaccines may contribute to increased predominance of G12P[8] Rotaviruses in the United States. *J Virol* 2019;93(1).
<http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01476-18>
54. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, Khalil I, Troeger C, *et al.* Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Med Hygiene* 2018;98(4):1197-201.
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.17-0705>
55. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2015;33(32):3795-800.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.064>
56. Pietsch C, Liebert UG. Rotavirus vaccine effectiveness in preventing hospitalizations due to gastroenteritis: a descriptive epidemiological study from Germany. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(1):102-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.046>
57. Yandle Z, Coughlan S, Dean J, Hare D, De Gascun CF. Indirect impact of rotavirus

- vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly. *J Clin Virol* 2021;137:104780.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104780>
58. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;2019(10).
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008521.pub5>
59. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. *Deutsches Arzteblatt international* 2017;114(15):255-62.
<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0255>
60. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: Meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7):763-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000715>
61. Guzman-Holst A, Ortega-Barria E, Flores Á A, Carreño-Manjarrez R, Constenla D, Cervantes-Apolinar MY. 15-year experience with rotavirus vaccination in Mexico: a systematic literature review. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2021;17(10):3623-37.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1936859>
62. Singh T, Delannois F, Haguinet F, Molo LY. Review of over 15 Years postmarketing safety surveillance spontaneous data for the human rotavirus vaccine (Rotarix) on intussusception. *Drug Saf* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40264-021-01141-4>
63. Bruun T, Wattle SSV, Tveteraas IH, Flem E. Intussusception among Norwegian children: What to expect after introduction of rotavirus vaccination? *Vaccine* 2019;37(38):5717-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.058>
64. McIlhone KA, Best EJ, Petousis-Harris H, Howe AS. Impact of rotavirus vaccine on paediatric rotavirus hospitalisation and intussusception in New Zealand: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2020;38(7):1730-9.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.045>
65. Hawken S, Ducharme R, Rosella LC, Benchimol EI, Langley JM, Wilson K, *et al.* Assessing the risk of intussusception and rotavirus vaccine safety in Canada. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2017;13(3):703-10.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1240846>
66. Mellone NG, Silva MT, Del Grossi Paglia M, Lopes LC, Barberato-Filho S, De Sá Del Fiol F, *et al.* Kawasaki disease and the use of the rotavirus vaccine in children: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10(SEP).
<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01075>
67. Haber P, Tate J, Marquez PL, Moro PL, Parashar U. Safety profile of rotavirus vaccines among individuals aged ≥ 8 months of age, United States, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2006–2019. *Vaccine* 2021;39(4):746-50.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.026>
68. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, *et al.* Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39(28):3696-716.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.079>
69. Rivera L, Peña LM, Stainier I, Gillard P, Chevart B, Smolenov I, *et al.* Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain—a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine* 2011;29(51):9508-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.015>
70. Zhuo R, Tarr GAM, Xie J, Freedman SB, Payne DC, Lee BE, *et al.* Detection and clinical implications of monovalent rotavirus vaccine-derived virus strains in children with gastroenteritis in Alberta, Canada. *J Clin Microbiol* 2021;59(11):e0115421.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01154-21>
71. Arlegui H, Nachbaur G, Praet N, Bégau B. Quantitative benefit-risk models used for rotavirus vaccination: A systematic review. *Open forum Infect Dis* 2020;7(4):ofaa087.
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa087>
72. Escolano S, Mueller JE, Tubert-Bitter P. Accounting for indirect protection in the benefit-risk ratio estimation of rotavirus vaccination in

- children under the age of 5 years, France, 2018. *Euro surveillance* 2020;25(33).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.33.1900538>
73. Arlegui H, Nachbaur G, Praet N, Bégaud B, Caro JJ. Using discretely integrated condition event simulation to construct quantitative benefit-risk models: The example of rotavirus vaccination in France. *Clin Ther* 2020;42(10):1983-91 e2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.08.013>
74. Ledent E, Arlegui H, Buyse H, Basile P, Karkada N, Praet N, *et al.* Benefit versus risk assessment of rotavirus vaccination in France: A simulation and modeling analysis. *BioDrugs* 2018;32(2):139-52.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40259-018-0273-6>
75. Lamrani A, Tubert-Bitter P, Hill C, Escolano S. A benefit-risk analysis of rotavirus vaccination, France, 2015. *Euro surveillance* 2017;22(50).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2017.22.50.17-00041>
76. Infovac-France. Enquête Infovac : vaccination contre les rotavirus – Novembre 2018 [En ligne] 2019.
<https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1575-lien-3-enquete-rota-2018/file#:~:text=Du%2012%20novembre%20au%2017,12%25%20%C3%A0%20l'h%C3%B4pital>
77. Tanaka Y, Yokokawa R, Rong HS, Kishino H, Stek JE, Nelson M, *et al.* Concomitant administration of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV) with pentavalent rotavirus vaccine in Japanese infants. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2017;13(6):1352-8.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1279769>
78. Gillard P, Tamura T, Kuroki H, Morikawa Y, Moerman L, Parra J, *et al.* Immunogenicity and safety of the diphtheria, pertussis, tetanus and inactivated poliovirus vaccine when co-administered with the human rotavirus vaccine (Rotarix) in healthy Japanese infants: a phase IV randomized study. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(4):800-8.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1564441>
79. Pereira P, Benninghoff B, Moerman L. Systematic literature review on the safety and immunogenicity of rotavirus vaccines when co-administered with meningococcal vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2020;16(11):2861-72.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1739485>
80. 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(5):706-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.064>
81. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, Hartwig NG, van Houten M, Winkel L, *et al.* Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med* 2013;11:112.
<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-112>
82. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-Effectiveness of Rotavirus vaccination in France—Accounting for indirect protection. *value health* 2016;19(6):811-9.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.011>
83. Standaert B, Perez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6(4):199-216.
<http://dx.doi.org/10.1007/bf03256134>
84. Kotirum S, Vutipongsatorn N, Kongpakwattana K, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Global economic evaluations of rotavirus vaccines: A systematic review. *Vaccine* 2017;35(26):3364-86.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.051>
85. Griffiths M, Maruszczak M, Kusel J. PHP107 - The who-choice cost-effectiveness Threshold: a Country-level analysis of changes over time. *Value Health* 2015;18(3):A88.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.517>
86. Fisman DN, Chan CH, Lowcock E, Naus M, Lee V. Effectiveness and cost-effectiveness of pediatric rotavirus vaccination in British Columbia: a model-based evaluation. *Vaccine* 2012;30(52):7601-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.034>

87. Martí SG, Alcaraz A, Valanzasca P, McMullen M, Standaert B, Garay U, *et al.* Cost effectiveness evaluation of a rotavirus vaccination program in Argentina. *Vaccine* 2015;33(42):5684-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.026>
88. Atkins KE, Shim E, Carroll S, Quilici S, Galvani AP. The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2012;30(48):6766-76.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.025>
89. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine* 2009;27(30):4025-30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.030>
90. Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, *et al.* Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics* 2014;133(4):577-85.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-0698>
91. Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM, Pijnacker R, van Gaalen RD, Klinkenberg D, *et al.* Updated cost-effectiveness and risk-benefit analysis of two infant rotavirus vaccination strategies in a high-income, low-endemic setting. *BMC Med* 2018;16(1):168.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1134-3>
92. Fathima P, Moore HC, Blyth CC, Snelling TL. Association between rotavirus vaccination and intussusception in Australian children: A record linkage study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34(5):583-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/ppe.12669>
93. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS ONE* 2013;8(9):e72788.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072788>
94. Réseau Sentinelles, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Medecine Sorbonne Université. Réseau Sentinelles. Bilan d'activité 2020. Veille Sanitaire et recherche en soins primaires. Janvier à décembre 2020. [En ligne] 2021.
<https://www.sentiweb.fr/document/5361>
95. Santé Publique France. Gastro-entérite aiguë. Bulletin épidémiologique gastro-entérite aiguë. Bilan de la surveillance hivernale 2019-2020. Saint-Maurice: SPF; 2021.
96. Aidelsburger P, Grabein K, Böhm K, Dietl M, Wasem J, Koch J, *et al.* Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine* 2014;32(17):1964-74.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.061>
97. Knoll S, Mair C, Benter U, Vouk K, Standaert B. Will vaccination against rotavirus infection with RIX4414 be cost-saving in Germany? *Health economics review* 2013;3(1):27.
<http://dx.doi.org/10.1186/2191-1991-3-27>
98. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007;25(20):3971-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.070>
99. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and "no medical care" disease impact in Belgium. *Medical Decision Making* 2009;29(1):33-50.
<http://dx.doi.org/10.1177/0272989x08324955>
100. Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, González-Enríquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev Med* 2014;61:116-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.12.013>
101. García-Basteiro AL, Bosch A, Sicuri E, Bayas JM, Trilla A, Hayes EB. Hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Catalonia, Spain, 2003-2008. *BMC Res Notes* 2011;4:429.
<http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-4-429>
102. Pérez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Bachiller Luque MR, de Lejarazu RO, *et al.* Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Le infezioni in medicina* 2011;19(3):166-75.
103. Nohynek H, Salo H, Renko M, Leino T. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in september 2009. *Euro Surveill* 2009;14.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.2807/ese.14.3.19322-en>
104. Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, *et al.* Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing

rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine* 2011;29(43):7463-73.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.056>

105. Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine* 2009;27(29):3904-11.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.002>

106. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Giaquinto C, Wilschut JC, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health* 2011;11:462.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-462>

107. Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine* 2010;28(14):2624-35.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.014>

108. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26(8):1118-27.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.070>

109. Zomer TP, van Duynhoven YT, Mangen MJ, van der Maas NA, Vennema H, Boot H, *et al.* Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26(29-30):3757-64.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.039>

110. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine* 2009;27(33):4520-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.006>

111. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gómara M, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008;136(1):44-55.

<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268807008151>

112. Boujaoude M-A, Mirelman AJ, Dalziel K, Carvalho N. Accounting for equity considerations in cost-effectiveness analysis: A systematic review of rotavirus vaccine in low and middle-income countries. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2018;16(1).

<http://dx.doi.org/10.1186/s12962-018-0102-2>

113. Carvalho N, Jit M, Cox S, Yoong J, Hutubessy RCW. Capturing budget impact considerations within economic evaluations: A systematic review of economic evaluations of rotavirus vaccine in low- and middle-income countries and a proposed assessment framework. *Pharmacoeconomics* 2018;36(1):79-90.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40273-017-0569-2>

114. Gibson E, Begum N, Sigmundsson B, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Economic evaluation of pediatric influenza immunization program compared with other pediatric immunization programs: A systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(5):1202-16.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1131369>

115. Haider S, Chaikledkaew U, Thavorncharoensap M, Youngkong S, Islam MA, Thakkestian A. Systematic review and meta-analysis of cost-effectiveness of rotavirus vaccine in low-income and lower-middle-income countries. *Open forum Infect Dis* 2019;6(4):ofz117.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz117>

116. Loze PM, Nasciben LB, Sartori AMC, Itria A, Novaes HMD, de Soárez PC. Vaccines are different: A systematic review of budget impact analyses of vaccines. *Vaccine* 2017;35(21):2781-93.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.088>

117. Nagi MA, Luangsinsiri C, Thavorncharoensap M. A systematic review of economic evaluations of vaccines in Middle East and North Africa countries: is existing evidence good enough to support policy decision-making? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021;21(6):1159-78.

<http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2021.1954508>

118. Nymark LS, Sharma T, Miller A, Enemark U, Griffiths UK. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. *Vaccine* 2017;35(49 Pt B):6828-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.024>

119. Nymark LS, Miller A, Vassall A. Inclusion of additional unintended consequences in economic evaluation: A systematic review of immunization

- and tuberculosis cost-effectiveness analyses. *Pharmacoeconomics - Open* 2021;5(4):587-603. <http://dx.doi.org/10.1007/s41669-021-00269-4>
120. Pan X-F, Griffiths UK, Pennington M, Yu H, Jit M. Systematic review of economic evaluations of vaccination programs in mainland China: Are they sufficient to inform decision making? *Vaccine* 2015;33(46):6164-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.081>
121. Pindyck T, Tate JE, Parashar UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States—vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(7):593-606. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1489724>
122. Rafferty ERS, Gagnon HL, Farag M, Waldner CL. Economic evaluations of vaccines in Canada: A scoping review. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2017;15(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12962-017-0069-4>
123. Thiboonboon K, Santatiwongchai B, Chantarastapornchit V, Rattanaivapong W, Teerawattananon Y. A systematic review of economic evaluation methodologies between resource-limited and resource-rich countries: A case of rotavirus vaccines. *Appl Health Econ Health Policy* 2016;14(6):659-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-016-0265-y>
124. Vo NX, Vo TQ, Nguyen HTS, Van Ha T. The economic evaluation in vaccines - a systematic review in Vietnam situation. *Syst Rev Pharmacy* 2018;9(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.5530/srp.2018.1.1>
125. Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: A systematic review (2006-2015). *BMC Infect Dis* 2017;17(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2699-8>
126. Wong CKH, Liao Q, Guo VYW, Xin Y, Lam CLK. Cost-effectiveness analysis of vaccinations and decision makings on vaccination programmes in Hong Kong: A systematic review. *Vaccine* 2017;35(24):3153-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.050>
127. Karmann A, Jurack A, Lukas D. Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data. *European J Health Econom* 2015;16(7):719-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0624-2>
128. Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Hernández L, Giglio N, *et al.* Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in Argentina. *Vaccine* 2015;33 Suppl 1:A126-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.074>
129. Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine* 2007;25(52):8851-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.009>
130. Zlamy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, *et al.* The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:112. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-112>
131. Dhont P, Trichard M, Largeron N, Rafia R, Bénard S. Burden of rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a pentavalent rotavirus vaccination in Belgium. *J Med Econom* 2008;11(3):431-48. <http://dx.doi.org/10.3111/13696990802306162>
132. Standaert B, Gomez JA, Raes M, Debrus S, Velázquez FR, Postma MJ. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS ONE* 2013;8(1):e53864. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053864>
133. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, *et al.* The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009;27(44):6121-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.08.030>
134. Coyle D, Coyle K, Bettinger JA, Halperin SA, Vaudry W, Scheifele DW, *et al.* Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can J Infect Dis Medical Microbiol* 2012;23(2):71-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/327054>
135. Kang HY, Kim KH, Kim JH, Kim HM, Kim J, Kim MS, *et al.* Economic evaluation of the national immunization program of rotavirus vaccination for children in Korea. *Asia Pac J Public Health* 2013;25(2):145-58. <http://dx.doi.org/10.1177/1010539511416806>

136. Diez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, Betegón L, Llargeron N, Trichard M. Burden of paediatric Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health* 2010;10:469.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-469>
137. Weycker D, Sofrygin O, Kemner JE, Pelton SI, Oster G. Cost of routine immunization of young children against rotavirus infection with Rotarix versus RotaTeq. *Vaccine* 2009;27(36):4930-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.025>
138. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007;119(4):684-97.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2876>
139. Huet F, Llargeron N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq in France. *Vaccine* 2007;25(34):6348-58.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.06.015>
140. Syriopoulou V, Kafetzis D, Theodoridou M, Syrogiannopoulos GA, Mantagos S, Trimis G, *et al.* Evaluation of potential medical and economic benefits of universal rotavirus vaccination in Greece. *Acta paediatrica* 2011;100(5):732-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02127.x>
141. Ho AM, Nelson EA, Walker DG. Rotavirus vaccination for Hong Kong children: an economic evaluation from the Hong Kong Government perspective. *Arch Dis Child* 2008;93(1):52-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.117879>
142. Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, Kokia E, Rabinovich M, Ashkenazi S. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health* 2009;19(3):254-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckp005>
143. Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, *et al.* Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine* 2009;27(25-26):3450-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.054>
144. Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econom* 2013;16(10):1216-27.
<http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.831869>
145. Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64(4):277-83.
146. Al Awaidy ST, Gebremeskel BG, Al Obeidani I, Al Baqlani S, Haddadin W, O'Brien MA. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman. *BMC Infect Dis* 2014;14:334.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-334>
147. Tu HA, Rozenbaum MH, de Boer PT, Noort AC, Postma MJ. An update of "Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: the results of a Consensus Rotavirus Vaccine model". *BMC Infect Dis* 2013;13:54.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-54>
148. Chang WC, Yen C, Chi CL, Wu FT, Huang YC, Lin JS, *et al.* Cost-effectiveness of rotavirus vaccination programs in Taiwan. *Vaccine* 2013;31(46):5458-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.103>
149. Itzler RF, Chen PY, Lac C, El Khoury AC, Cook JR. Cost-effectiveness of a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine for children ≤5 years of age in Taiwan. *J Med Econom* 2011;14(6):748-58.
<http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2011.614303>
150. Wu CL, Yang YC, Huang LM, Chen KT. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Taiwan. *Vaccine* 2009;27(10):1492-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.023>

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CMG	Collège de la Médecine Générale
CNPP	Conseil national professionnel de Pédiatrie
CNR	Centre national de référence
CTV	Commission technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
EI	Événement indésirable
EV	Efficacité vaccinale
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio (Rapport de cotes)
PT	Terme préférentiel
QALY	Quality-adjusted life year
RDCR	Ratio coût-efficacité incrémental
RR	Rapport de risque
SESPEV	Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
SpF	Santé publique France
UFAL	Union des Familles Laïques

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

