

études américaines et australiennes, les plus importantes en nombre de patients et publiées dans des journaux de qualité, ne suggèrent aucun sur-risque après la troisième dose [4,5]. Est-ce vraiment étonnant ? En réalité, il s'agit de vaccins vivants et la première dose, qui est suffisante pour protéger la majorité des sujets, est la seule qui puisse vraisemblablement s'accompagner d'hypertrophie des plaques de Peyer dans la région iléo-cæcale. Les doses 2 (et éventuellement 3) ne sont susceptibles de donner ce type d'effets indésirables que pour les patients non encore protégés (comme pour les vaccins rougeole-oreillons-rubéole).

Dire que la remise en cause du rapport bénéfice/risque en France aurait conduit à les remettre en cause dans d'autres pays où, à la différence de la France, la mortalité par gastro-entérite à *Rotavirus* leur confère un bénéfice/risque plus favorable est une contre-vérité supplémentaire. Comment penser que le rapport bénéfice/risque de la vaccination puisse être supérieur aux États-Unis, en Angleterre, en Allemagne, Belgique, Finlande, Norvège et Allemagne quand on connaît la qualité de leurs systèmes de santé et leurs bons résultats en termes de mortalité infantile. Enfin, nous confirmons bien que l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a bien exprimé une certaine défiance vis-à-vis de ce rapport : dans une dépêche de l'Agence de presse médicale (APM) du 2 avril 2015, il est dit « Dans son rapport, le Comité technique de pharmacovigilance soulignait un taux de notifications d'effets secondaires "préoccupant" et "bien supérieur à celui d'autres vaccins pédiatriques". Le comité technique indiquait s'interroger "sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination" en France ». « Ce n'est pas la position de l'agence », a souligné Dominique Labbé, directrice adjointe des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins. Pour l'ANSM, le rapport bénéfice/risque reste positif.

Enfin, la lettre au directeur général de la santé adressée par les présidents du Haut Conseil de santé publique et du Comité technique de vaccination (CTV) n'a effectivement pas été rendue publique mais a fait l'objet d'une dépêche de l'APM dont les termes sont très clairs : « Le CTV estime avoir été mis en situation de prendre, en quasi-urgence, des décisions graves et difficiles sur la base d'un dossier à charge contre la vaccination *Rotavirus*. Le rapport du Comité technique de pharmacovigilance sur les effets indésirables de la vaccination contre les *Rotavirus* méritait un travail scientifiquement irréprochable, alors que de nombreuses failles sont constatées dans la description et l'analyse des données de pharmacovigilance, mettant en doute sa crédibilité. »

Déclaration de liens d'intérêts

Emmanuel Grimprel déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. Robert Cohen et François Vie le Sage ont été invités en congrès, ont participé à des boards d'experts ou ont fait des présentations lors des symposiums pour les firmes

fabricantes de vaccins suivantes : GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi-Pasteur MSD.

Références

- [1] Jiang J, Jiang B, Parashar U, et al. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One* 2013;8:e68482.
- [2] Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, et al. Risk of intussusception after *Rotavirus* vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:763–8.
- [3] Escolano S, Hill C, Tuber-Bitter P. Intussusception risk after Rotateq[®] vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine* 2015;33:1017–20.
- [4] Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after *Rotavirus* vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014;6(370): 503–12.
- [5] Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with *Rotavirus* in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis* 2013;57:1427–34.

*Auteur correspondant.

e-mail : robert.cohen@wanadoo.fr

Reçu le : 14 mars 2016. Accepté le : 15 mars 2016.

Disponible en ligne 25 avril 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2016.03.013> Archives de Pédiatrie 2016;23:654-655 0929-693X/© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS.

Vaccins contre les rotavirus : quelques précisions sur les circonstances du non remboursement (en réponse à l'article « Info vaccins » de Cohen R. et al.)



On the absence of reimbursement of rotavirus vaccine in France

A.-P. Jonville-Bera^{a,*}, T. Vial^b, C. Sgro^c, M. Mallaret^d, pour l'Association française des centres régionaux de pharmacovigilance

^a Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, service de pharmacologie, CHU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^b Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, hospices civils de Lyon, 162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon cedex 03, France

^c Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU de Dijon, 14, rue Paul-Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon, France

^d Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France

La lecture de l'article de Cohen et al. [1] concernant les vaccins contre le rotavirus appelle plusieurs commentaires qui

méritent d'être portés à la connaissance des lecteurs. Pour confirmer « l'excellent rapport bénéfice/risque de cette vaccination », les auteurs s'appuient sur 4 publications. La première est une méta-analyse qui, effectivement, confirme l'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) avec ces vaccins. La seconde conclut qu'en Californie le taux d'IIA a augmenté d'environ 3/100 000 nourrissons depuis l'introduction du vaccin anti-rotavirus, augmentation que Cohen et al. jugent « modérée ». Nous ne partageons pas cette évaluation, car cette étude mettait en évidence un doublement de l'incidence des IIA chez les nourrissons âgés de 6 à 14 semaines (taux d'incidence multiplié par 1,9 [1,33–2,74]). Les 2 autres références citées ne permettent pas d'estimer le rapport bénéfice/risque de ce vaccin, l'une n'ayant pas la méthodologie adéquate pour évaluer un bénéfice thérapeutique (cohorte rétrospective) et la seconde n'étant pas une étude mais les recommandations d'une société savante. Cohen et al. indiquent que la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) s'est appuyée sur le rapport de pharmacovigilance pour voter un service médical rendu (SMR) insuffisant et donc un non-remboursement de ces vaccins en France. Or, cette décision a été adoptée lors de la réunion du 1^{er} octobre 2014, par 15 voix sur 18 [2], donc avant la rédaction du rapport de pharmacovigilance qui n'a débuté qu'en novembre, l'inclusion des effets indésirables ayant pris fin le 31 octobre 2014. Ainsi, même si les projets d'avis relatifs à l'inscription sécurité sociale et collectivités de Rotarix[®] et de Rotateq[®] ont été complétés avec les données du suivi national de pharmacovigilance, la décision du non-remboursement avait bien été votée avant la mise à disposition du rapport de pharmacovigilance. Concernant les 2 cas de décès compliquant une IIA post-vaccinale, qui figurent dans le rapport d'expertise, Cohen et al. ne retiennent pas l'un d'eux en raison de son délai de survenue, 10 jours après la 3^e dose de vaccin au motif que « cette circonstance n'a été associée à aucune augmentation dans aucune étude » et citent en objet la méta-analyse de Rosillon [3]. Cependant, cette méta-analyse n'a inclus que les études ayant évalué le risque d'IIA au décours des 1^{re} et 2^e doses ! Dans l'étude d'Escalano, le risque d'IIA entre le 3^e et le 7^e jour était, certes plus faible que pour la 1^{re} dose, mais du même ordre pour la 2^e et la 3^e dose de vaccin et l'absence de significativité s'explique aisément par le manque de puissance [4]. Chez ce nourrisson, les premiers signes d'invagination étaient présents dès le 8^e jour après la vaccination et le rôle du vaccin est possible si l'on prend en compte le mécanisme des IIA (hypertrophie des plaques de Peyer d'origine virale dans la région iléocœcale), le fait que l'excrétion virale post-vaccinale puisse être prolongée et l'existence d'études ayant conclu à une augmentation du risque d'IIA jusqu'à 21 jours après la vaccination [5,6]. Pour l'autre décès, l'autopsie a effectivement révélé un mésentère commun, mais cette malformation n'est habituellement pas retenue comme un facteur de risque d'IIA. Pour ces 2 décès, le retard

à la prise en charge a probablement favorisé leur évolution défavorable. Mais ce retard ne peut-il pas s'expliquer par le fait que certains symptômes (douleurs abdominales, rectorragies...) ont été mis sur le compte d'effets indésirables du vaccin et n'ont pas été reconnus comme les premiers signes d'une IIA ? Les auteurs indiquent que l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) se serait « sentie obligée de diffuser un communiqué de presse se désolidarisant du Comité technique de pharmacovigilance », ce qui est faux. Pour preuve, tous les communiqués de presse de l'ANSM sont mis en ligne sur son site officiel, et ce communiqué n'y figure pas. En revanche, sur proposition du Comité technique de pharmacovigilance, l'ANSM a diffusé le 31 mars 2015 une lettre d'information aux professionnels de santé leur rappelant le risque d'IIA au décours de la vaccination anti-rotavirus et la nécessité de prendre en charge cette pathologie très rapidement [7]. Cohen et al. évoquent également des critiques très sévères sur ce rapport que les présidents du Comité technique des vaccinations et du Haut conseil de santé publique auraient rendues publiques. En fait, il s'agit d'une lettre qui a été diffusée par l'Agence de presse médicale suite à une indiscrétion, mais qui n'a jamais été officiellement rendue publique. Cette lettre a fait l'objet d'une réponse scientifiquement argumentée qui a permis de rejeter les différents points soulevés. Enfin, l'Agence européenne du médicament et l'Organisation mondiale de la santé n'ont pas conduit de réévaluation du bénéfice/risque de ces vaccins, car la réévaluation du rapport bénéfice/risque ne figurait pas parmi les propositions émises par le Comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM. En effet, la remise en cause de leur rapport bénéfice/risque en France aurait conduit à les remettre en cause dans d'autres pays où, à la différence de la France, la mortalité par gastro-entérite à rotavirus leur confère un bénéfice/risque plus favorable. Il nous est apparu nécessaire d'apporter ces quelques précisions aux lecteurs, afin qu'ils puissent disposer d'informations objectives et factuelles.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cohen R, Vie Le Sage F, Grimprel E. Info-vaccins. Arch Pediatr 2015;28:1309–11.
- [2] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/05_cr_ct_01042015.pdf.
- [3] Rosillon D, Buysse H, Friedland LR, et al. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. Pediatr Infect Dis J 2015;34:763–8.
- [4] Escalano S, Hill C, Tuber-Bitter P. Intussusception risk after Rotateq[®] vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. Vaccine 2015;33:1017–20.

- [5] Markkula J, Hemming M, Vesikari T. Detecting of vaccine-derived rotavirus strains in nonimmunocompromised children up to 3–6 months after Rotateq[®] vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:296–8.
- [6] Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis* 2013;57:1427–34.
- [7] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite--Lettres-aux-professionnels-de-sante/Vaccins-contre-les-rotavirus-et-risque-d-invagination-intestinale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

virus-et-risque-d-invagination-intestinale-Lettre-aux-professionnels-de-sante.

*Auteur correspondant.

e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr

Reçu le : 11 janvier 2016. **Accepté le** : 10 février 2016.

Disponible en ligne 24 mars 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2016.02.005> Archives de Pédiatrie 2016;23:655-657
0929-693X/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.