



HAL
open science

Intérêt de la vaccination en France par Rotarix® et Rotateq®

Alice Lahure

► **To cite this version:**

Alice Lahure. Intérêt de la vaccination en France par Rotarix® et Rotateq®. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00759491

HAL Id: dumas-00759491

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00759491>

Submitted on 30 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
Faculté de Pharmacie

Année 2011-2012

Thèse N°

**INTERET DE LA VACCINATION EN FRANCE PAR
ROTARIX® ET ROTATEQ®.**

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue le
par :**

Mlle LAHURE Alice
née le 6 Septembre 1987 à RENNES (35)

JURY :

Président : - Dr Malika Skiba, MCU HDR Laboratoire de Pharmacie
Galénique

Membres : - Dr Frédéric Bounoure, MCU PH Laboratoire de Pharmacie
Galénique
- Mr Loic Rambaud, Département Santé Environnement, InVS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET – H. PIGUET –
C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : M M. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-
GUITRANCOURT -M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY -
J. DALION -P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER -
J. HEMET -B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph
LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B.
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS -
J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.
TRON - C. WINCKLER – L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie

Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biochimie Moléculaire
M. Jacques BENICHOUS	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et vasculaire
Mme Françoise BEURET- BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOUS	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean -Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéphane DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine interne - Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGIER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie

M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Philippe HECKETSWEILER	HCN	Hépatogastro-Polyclinique
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologique
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joel LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Patrick LE DOSSEUR	HCN	Radiopédiatrie
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Jean-Francois LEMELAND	HCN	Bactériologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. Eric MALLET	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loic MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie

M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-Francois MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUsETTE	HCN	Dermatologie - Virologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. Francois PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale, Médecine d'urgence
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adulte
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Jacques THIEBOT	HCN	Radiologie et imagerie médicale
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Francois TRON	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoit VEBER	HCN	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie

M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie
------------------	-----	-------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES:

Mme Noelle BARBIER- FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moise COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS- HUBSCHER	HCN	Anesthésie – Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joel LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Lucie MARECHAL- GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-Francois MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

Mme Pascale SAUGIER-VEBER HCN Génétique

Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN HCN Anatomie

M. Eric VERIN HCN Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER UFR Médecine générale

M. Emmanuel LELIEVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE:

Mme Dominique LANIEZ UFR Anglais

Mme Michèle GUIGOT UFR Sciences humaines - Techniques
d'expression

<u>II – PHARMACIE</u>

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON Chimie Thérapeutique

M. Jean-Jacques BONNET Pharmacologie

M. Roland CAPRON (PU-PH) Biophysique

M. Jean COSTENTIN (PU-PH) Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUS Biochimie

M. Loic FAVENNEC (PU-PH) Parasitologie

M. Michel GUERBET Toxicologie

M. Olivier LAFONT Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX Physiologie

M. Jean-Louis PONS (PU-PH) Microbiologie

Mme Elisabeth SEGUIN Pharmacognosie

M. Marc VASSE (PU-PH) Hématologie

M. Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS) Pharmacologie

M. Philippe VERITE Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Dominique ANDRE	Chimie analytique
Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth CHOSSON (Délégation)	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. Francois ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU – PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie Analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie Organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE :

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE :

Mme Sandrine PANCHOU

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE :

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI

Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

Mlle Virginie SEGUIN

Botanique

Mlle Sophie RABEAU

Chimie Générale et Minérale

Mlle Laetitia LE GOFF

Parasitologie

CHEF DES DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hopital Charles Nicolle

HB - Hopital de Bois Guillaume

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT

Chimie Générale et Minérale

M. Thierry BESSON

Chimie thérapeutique

M. Roland CAPRON

Biophysique

M. Jean CHASTANG

Mathématiques

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB

Législation, Economie de la Santé

Mme Elisabeth CHOSSON

Botanique

M. Jean COSTENTIN

Pharmacodynamie

Isabelle DUBUS

Biochimie

M. Loic FAVENNEC

Parasitologie

M. Michel GUERBET

Toxicologie

M. Olivier LAFONT

Chimie organique

M. Jean-Louis PONS

Microbiologie

Mme Elisabeth SEGUIN

Pharmacognosie

M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier Madame Skiba de présider ce jury ainsi que Monsieur Rambaud de faire le déplacement depuis Paris pour assister à la soutenance.

Je remercie Monsieur Frédéric Bounoure pour tous ces conseils et sa disponibilité pour mener à bien ce projet.

Je remercie tout particulièrement Paul pour sa présence et son sérieux tout au long de l'année.

Je remercie Monsieur Botary et Monsieur Porteli qui m'ont permis de réaliser cette enquête au sein de leur officine.

Je remercie Claudine, Céline, Dorothee, Laurent et Vincent de nous avoir aidés dans la récolte des ordonnances.

Je remercie ma famille de m'avoir supportée et soutenue durant ces 6 années d'étude.

Merci à tous mes amis pour leur soutien et leur joie de vivre.

Merci aux étudiants de Rouen, en particulier David Clémentine et Alicia, de m'avoir fait connaître le milieu associatif et de m'avoir suivi dans l'organisation de nombreux événements.

Un grand merci à la faculté de Caen et de Paris pour leur bonne humeur.

Table des matières

I. INTRODUCTION	14
II. DIARRHEE AIGUE INFECTIEUSE ET GASTRO-ENTERITE	15
1).Définition	15
2).Mécanisme	15
3).Epidémiologie des gastro-entérites	16
4).Le ROTAVIRUS.....	19
5).Le Traitement de la GEA [17]	23
III. LA VACCINATION ANTIROTAVIRUS.....	28
1).RAPPEL SUR LA VACCINATION [24].....	28
2).LE ROTARIX® [25].....	30
3).LE ROTATEQ® [27]	33
4).EFFICACITE DE CES VACCINS [28].....	35
5).LA PRESCRIPTION DES VACCINS ANTI ROTAVIRUS.....	40
6).POSSIBLE INTERET DE LA VACCINATION ANTIROTAVIRUS EN FRANCE.	42
IV. ENQUÊTE REALISEE EN OFFICINE.....	43
1).Objectifs	43
2).Matériels et méthodes.....	43
3).Résultats	50
4). DISCUSSION :	72
V. CONCLUSION.....	74
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75
Ouvrages et articles :	75
Documents sur Internet :.....	77
Autres :	78
VII RESUME	80

I. INTRODUCTION

La gastro-entérite aiguë (GEA) est une pathologie dont l'incidence en France est estimée à un épisode par personne et par an [1]. Environ 80 % des patients guérissent en moins de trois jours, ce qui explique que seulement 8 % des malades consulteraient un médecin pour ce trouble, la plupart du temps bénin [2]. La diarrhée aiguë sévère du jeune enfant est principalement d'origine virale avec comme principal agent responsable le rotavirus. Au cours des cinq premières années de leur vie presque tous les enfants seront infectés par un rotavirus. Ces infections à rotavirus peuvent être associées à des signes de gravité aboutissant dans certains cas à une hospitalisation. La fréquence de ces hospitalisations est estimée en France à 18000 par an. La GEA est également considérée comme la seconde cause de morbidité des enfants de 0 à 5 ans mais elle a un taux de mortalité très faible avec 13 à 14 morts par an chez les moins de 3 ans [3].

Un premier vaccin « Rotashield® » a été commercialisés en 1999 aux Etats-unis avant d'être retiré du marché quelques mois après en raison d'apparition de cas d'invaginations intestinales aiguës [4]. A partir de 2006, deux nouveaux vaccins vivants atténués administrés par voie orale ont été mis sur le marché, le Rotarix® du laboratoire GlaxoSmithKline et le RotaTeq® de Merck. Leur utilisation reste discutée car le Haut Conseil de la Santé Publique ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois. Celui-ci est plutôt en faveur de l'utilisation des Solutés de Réhydratation par voie Orale (SRO) couplée à une alimentation adaptée [5]. Par conséquent, ces deux vaccins ne sont pas remboursés à ce jour par l'Assurance maladie.

L'InVS a développé un indicateur de suivi des gastro-entérites aiguës médicalisées basée sur l'analyse des bases de données de remboursement des médicaments. Cet indicateur permet une surveillance épidémiologique des GEA en France et d'étudier le lien entre leur survenue et la qualité de l'eau distribuée [6].

Ce travail présentera les deux vaccins commercialisés sur le marché français, leur utilisation et leur bénéfice sanitaire. De plus, l'impact possible de leur utilisation généralisée sera étudié ainsi que les possibles conséquences sur l'indicateur de l'InVS.

II. DIARRHÉE AIGUE INFECTIEUSE ET GASTRO-ENTERITE

1).Définition

La gastro-entérite aiguë se définit comme une inflammation liée à une infection simultanée de la muqueuse intestinale et de l'estomac.

D'origine principalement infectieuse, elle se caractérise par l'apparition brutale de selles trop liquides (poids sec supérieur à 25%) et/ou trop abondantes (trois selles liquides et plus par 24h), et/ou au moins un vomissement par 24 heures, mais persistant moins de sept jours [7].

2).Mécanisme

Trois mécanismes expliquent les diarrhées infectieuses :

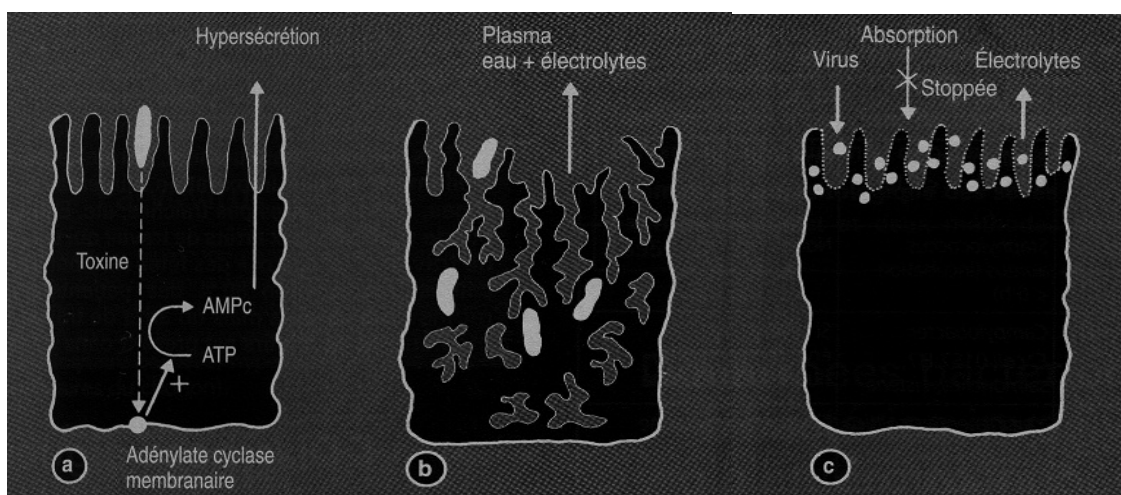


Figure 1: Mode toxinique (a), mode invasif (b), mode viral (c).

Dans le mode toxinique, le micro-organisme se fixe à la surface de la cellule et y sécrète une entérotoxine. Celle-ci stimule l'adénylate cyclase membranaire et entraîne une sécrétion d'eau et d'électrolytes. La diarrhée est alors de type hydro-électrolytique cholériforme.

Dans le mode invasif, il y a invasion et destruction de l'entérocyte par un germe ou un parasite conduisant à une réaction inflammatoire intense. La diarrhée est alors associée à la présence de sang et de glaires dans les selles. C'est le syndrome dysentérique.

Dans le mode viral, le virus détruit la bordure en brosse entérocytaire, provoquant alors une malabsorption et l'apparition d'une diarrhée.

3).Epidémiologie des gastro-entérites

La situation en France :

En France il existe le réseau sentinelle basée sur l'activité des médecins généralistes libéraux. Il s'intègre aux dispositifs de surveillance mis en place par l'Institut de Veille Sanitaire(InVS).

Depuis 1990, il est constaté qu'environ 3 millions de Français, soit 1 sur 20, consultent chaque année leur médecin généraliste pour une diarrhée aiguë.

L'augmentation du nombre de consultations pour GEA s'observe habituellement entre décembre et janvier avec un pic, le plus souvent au cours des deux premières semaines de janvier. Durant ce pic, l'incidence de consultations pour GEA est estimée entre 300 et 600 consultations pour 100 000 personnes par semaine mais peut s'élever jusqu'à 900 consultations pour 100 000 personnes par semaine comme en janvier 2001 [8].

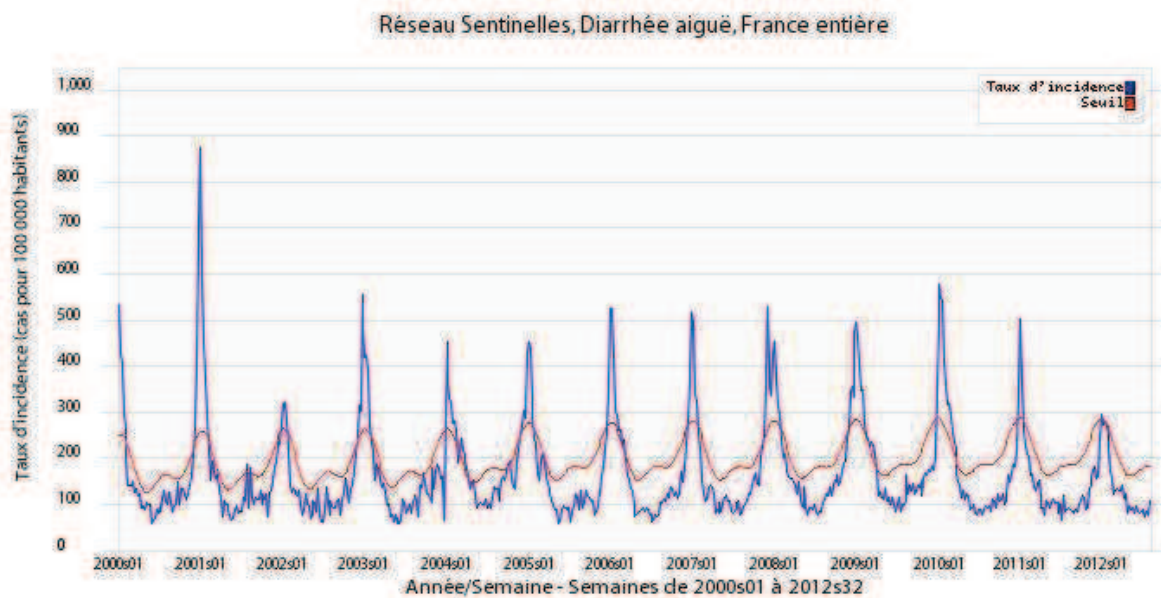


Figure 2 : Situation épidémiologique de la gastro-entérite aiguë en France

Le sexe ratio homme/femme des patients consultants pour une GEA est de 0,8 en France.

Les enfants en bas âge (0-4 ans) sont davantage touchés, deux fois plus que l'ensemble de la population, tandis que les plus de 50 ans le sont deux fois moins.

La situation pour l'hiver 2011-2012 : [8]

L'hiver 2011-2012 a présenté la particularité d'un pic épidémique de faible amplitude avec un maximum de 296 cas pour 100 000 habitants en semaine 2012-01.

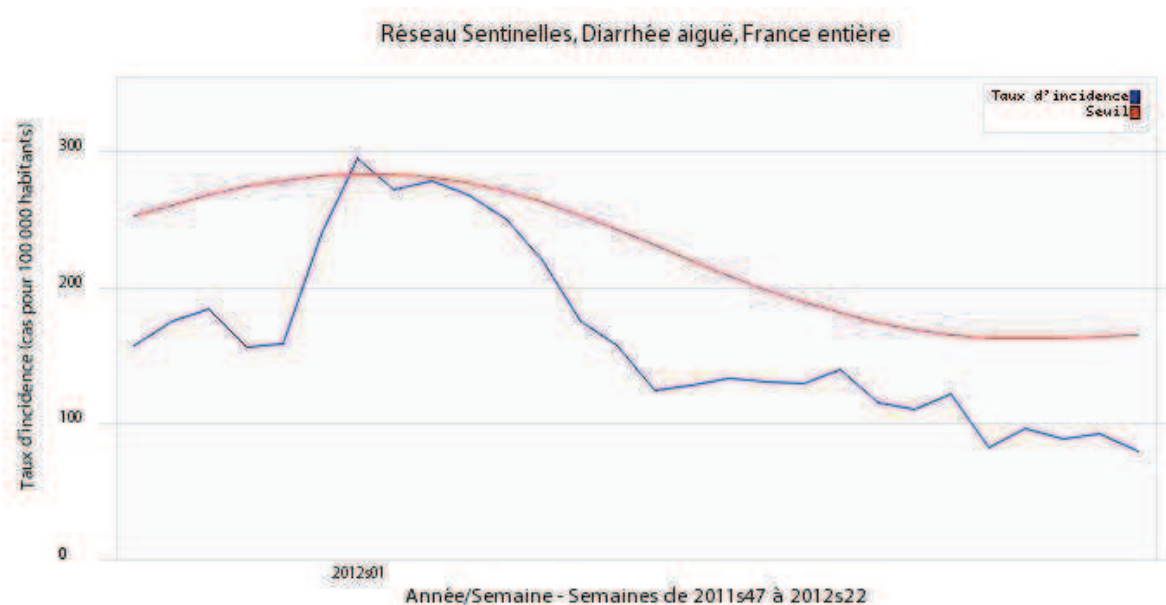


Figure 3 : Bilan épidémiologique des diarrhées aiguës en France pour l'hiver 2011/2012

Sur le plan local, les données épidémiologiques du réseau sentinelles pour la Haute Normandie sont corrélées avec celles retrouvées au niveau national. Le pic épidémique est faiblement prononcé avec un maximum de 448 cas pour 100 000 habitants en semaine 2012-02.

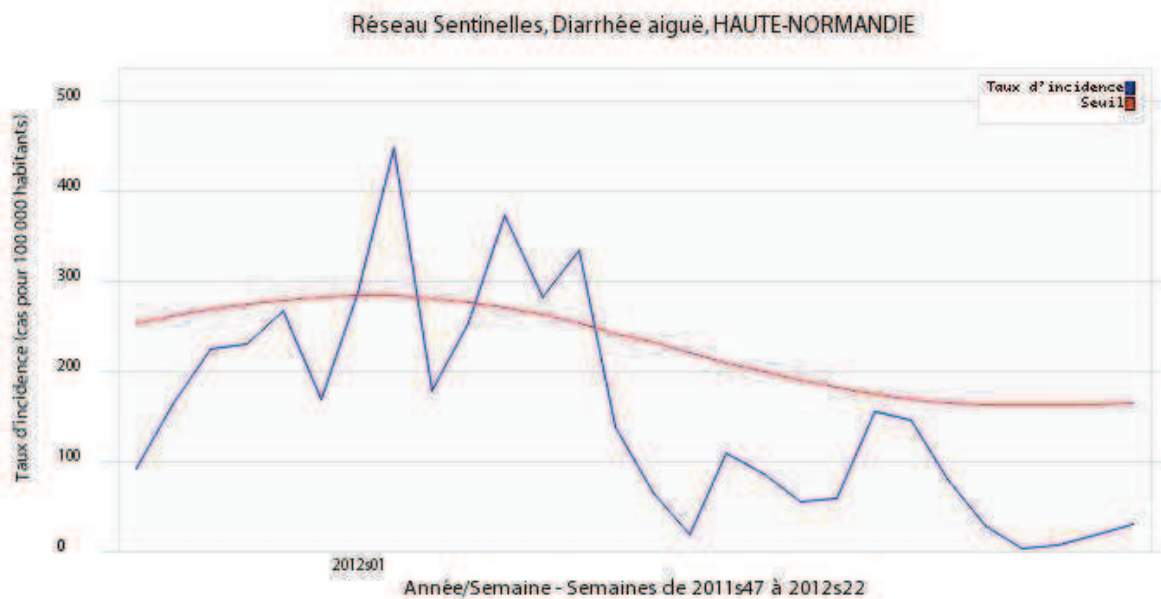


Figure 4 : Epidémiologie des diarrhées aiguës en Haute Normandie pour l'hiver 2011/2012

Le bilan de l'observation de l'épidémie de GEA durant la saison hivernale 2011-2012 en Haute indique que l'épidémie saisonnière de gastro-entérites aiguës a débuté en semaine 2011-50, a atteint un pic épidémique en semaine 2012-03 avant de diminuer progressivement à partir de la semaine 2012-06 [9].

Le sexe ratio homme/femme des patients consultants pour une GEA est de 0,8 en France. Les enfants en bas âge (0-4 ans) sont davantage touchés, deux fois plus que l'ensemble de la population, tandis que les plus de 50 ans le sont deux fois moins.

4).Le ROTAVIRUS

Les virus sont responsables d'endémies prédominantes en hiver par contamination interhumaine notamment par voie féco-orale. Ils peuvent aussi être impliqués dans des épidémies localisées avec une source de contamination commune (eau, aliments).

Type de virus	Répartition	Incubation	Tableau clinique	Durée
Rotavirus (virus à ARN)	Première cause de diarrhée aiguë virale chez l'enfant (surtout de 6 à 24 mois) ; adultes moins souvent atteints Trois groupes : A (enfants ++), B et C responsables des infections humaines Transmission sur le mode orofécal, donc alimentaire et manuportage Contamination interhumaine : entre enfants et de l'enfant à l'entourage adulte ; transmission nosocomiale possible ; contamination rare par l'eau Distribution mondiale ; expression hivernale sous les pays tempérés	1 à 3 j	Diarrhée d'intensité variable Typiquement : gastroentérite débutant par des vomissements 2 à 36 h avant la diarrhée qui est souvent profuse avec fièvre Symptomatologie respiratoire inconstante	4 à 7 j
Virus Norwalk, Norwalk-like et calicivirus (virus à ARN)	Virus ubiquitaire et persistant dans l'environnement : distribution mondiale Surtout les adultes et les grands enfants Epidémies fréquentes dans les collectivités Contamination : aliments souillés (possible aussi par l'eau) - interhumaine	1 à 3 j	Diarrhée hydrique Vomissements parfois au premier plan Fièvre (ou syndrome pseudogrippal)	1 à 2 j
Adénovirus entériques (virus à ADN)	Distribution mondiale Deuxième cause de diarrhée aiguë virale chez l'enfant (virus qui représente 1 à 8 % des diarrhées dans les pays industrialisés, 2 à 31 % dans les pays en voie de développement) Atteinte plus rare chez l'adulte	8 à 10 j	Diarrhées hydriques, vomissements Fièvre peu élevée durant 2 à 3 j Possibles signes respiratoires	5 j à plus de 2 semaines
Astrovirus (virus à ARN)	Atteinte surtout des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans Petites épidémies dans les collectivités de personnes âgées	1 à 4 j	Diarrhées de type osmotique surtout Vomissements et fièvre inconstants	2 à 4 j
Torovirus (virus à ARN)	Petites épidémies chez des enfants hospitalisés (virus récemment décrit)	--	Diarrhées hydriques	--

ARN : acide ribonucléique ; ADN : acide désoxyribonucléique.

TABLEAU 1 : GEA d'origines virales [10]

a) Description du Rotavirus

Le Rotavirus possède un génome composé de 11 segments de double hélice à ARN. Ce génome est entouré d'une triple enveloppe de protéines. La classification en groupes et en types repose sur les caractéristiques des protéines de cette triple enveloppe.

La spécificité du groupe est définie par la protéine interne (VP6) de la capsid. Trois groupes infectent l'espèce humaine (A, B et C), le groupe A étant le plus fréquent. Les protéines VP7 et VP4 de la partie externe de la capsid déterminent le type G et le type P.

Dans les pays tempérés dont la France, 4 géotypes sont prédominants et retrouvés chez 90 à 95 % des cas hospitalisés : G1P(8), G2P(4), G3P(8), G4P(8). Parmi les souches de Rotavirus qui circulent en France, la souche G1P(8) est prédominante avec 50% suivie de G4P(8) avec 11.1% et de G2P(4) avec 7,4% [11].

Les souches de Rotavirus circulantes varient d'une saison hivernale à l'autre, elles peuvent également présenter des variations géographiques dans un même pays. De plus, au cours des dernières années, l'émergence du sérotype G9 a été observée dans notre pays. Ce sérotype G9 gagne en importance dans les pays tempérés.

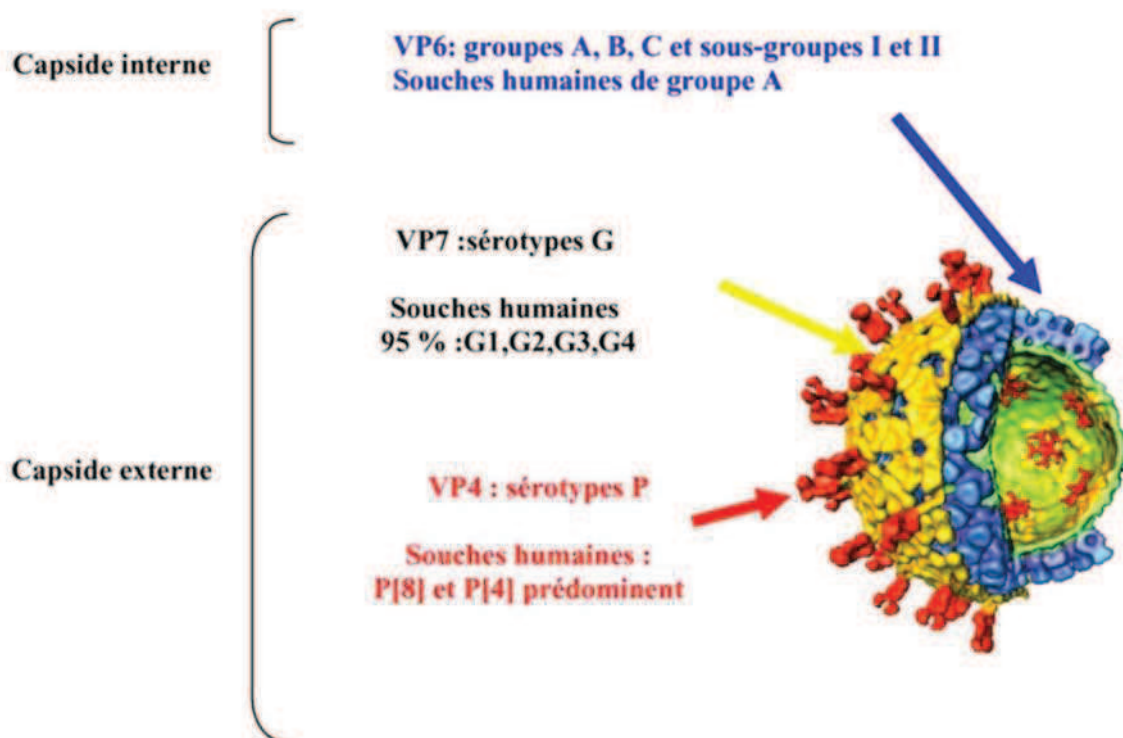


Figure 5 : Structure du rotavirus [12]

b) Aspects cliniques et épidémiologiques d'une infection à Rotavirus.

La transmission est oro-fécale avec un haut pouvoir de contagion.

Les infections sont très nombreuses dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans et plus fréquemment entre l'âge de 6 et 24 mois avec un pic maximum de fréquence entre 6 et 12 mois.

Après une période d'incubation allant de quelques heures à quelques jours (en général de 24 à 72 heures), des selles fréquentes et liquides apparaissent soudainement. Le virus pouvant atteindre le foie, ces selles peuvent être claires et accompagnées d'urines foncées. La fièvre, généralement peu élevée s'accompagne parfois de vomissements, surtout chez les nourrissons. La guérison complète survient après 4 à 7 jours.

Cependant, une diarrhée sévère sans réhydratation adaptée peut entraîner le décès. L'association à d'autres pathogènes du système digestif peut jouer un rôle dans la sévérité de la maladie.

c) Les données sur l'épidémiologie du Rotavirus.

Le rotavirus est à l'origine de 111 millions d'épisodes infectieux. Dans les pays en voie de développement, la gastro-entérite à Rotavirus est la principale cause de mortalité infantile, responsable d'un demi-million de morts par an, chez les enfants de moins de 5 ans. L'infection à Rotavirus a une incidence par tranche d'âge similaire à travers le monde [13].

En France, l'infection à Rotavirus serait responsable chaque année d'environ 300 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans, dont 160 000 diarrhées sévères, avec en moyenne 13 à 14 décès annuels. Ces infections à Rotavirus seraient à l'origine de 138 000 consultations par an et le nombre d'hospitalisations liées à ces infections est estimé à 18 000. Le coût annuel de l'infection est estimé à 28 millions d'euros pour le système de santé [14].

d) Mécanisme immunitaire contre le Rotavirus :

L'immunité anti-rotavirus est spécifique du sérotype. Néanmoins il existe une immunité à la fois homotypique et hétérotypique. Après la première infection, les anticorps sont dirigés sur un sérotype et leur spécificité s'élargit ultérieurement avec les contacts répétés.

Ainsi la diversité majeure et la variabilité des rotavirus humains nécessitent que les vaccins anti-rotavirus induisent une protection hétérotypique suffisante pour être efficace [15].

e) Les facteurs de sévérité de la maladie :

Les facteurs liés à l'âge

- L'expression clinique de l'infection diffère selon l'âge ;
- Chez le nouveau-né, l'infection est le plus souvent asymptomatique. L'infection du jeune nourrisson âgé de 1 à 3 mois est a- ou pauci-symptomatique ;
- Le nourrisson âgé de 6 mois à 2 ans est la cible privilégiée du Rotavirus. Chez le nourrisson, la gastro-entérite se complique parfois d'une déshydratation sévère entraînant une hospitalisation et même parfois le décès. La quasi-totalité des décès dus au Rotavirus survient dans cette tranche d'âge, que ce soit dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement ;

Les facteurs non liés à l'âge

- La majorité des formes sévères survient au cours de la primo-infection. Celle-ci protège dans plus de 85% des cas le nourrisson contre une réinfection de forme sévère. Un état de malnutrition préalable semble favoriser le survenue de forme plus sévère ;
- Chez le patient profondément immunodéprimé, l'infection est plus grave.

f) L'impact hospitalier :

Dans les pays industrialisés, le Rotavirus est la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie [16], à l'origine d'épidémies hivernales importantes de diarrhées dans les collectivités d'enfants et d'hospitalisations prolongées.

Son incidence est souvent sous-estimée et se situe en France entre 4% et 15% des enfants hospitalisés en pédiatrie en période hivernale, tous motifs d'hospitalisation confondus.

Les infections nosocomiales à Rotavirus touchent des nourrissons plus jeunes que lors de l'infection naturelle.

Ces infections nosocomiales sont responsables d'un allongement non négligeable de la durée de séjour des enfants hospitalisés, d'un nombre important de réadmissions et surtout d'un important surcoût hospitalier.

5).Le Traitement de la GEA [17]

Le traitement d'une gastro-entérite aiguë est avant tout symptomatique, et devrait être axé sur la réhydratation.

TRAITER LE DESHYDRATATION

Les principaux objectifs sont : prévenir et corriger la déshydratation.

Les recommandations établies par l'OMS mettent l'accent sur la prévention de la déshydratation, notamment à l'aide des solutés de réhydratation orale (SRO) qui doivent être utilisés chez le jeune enfant devant toute diarrhée, sans attendre les signes de déshydratation.

Ce traitement permet de prévenir les deux principales complications de la gastro-entérite aiguë, déshydratation et la dénutrition.

Quelle que soit l'étiologie de la gastro-entérite aiguë, le risque de déshydratation est une constante.



Figure 6 : les signes de déshydratation chez l'enfant [18]

En cas de déshydratation supérieure ou égale à 10% du poids corporel, de vomissements importants, de signes de collapsus ou si le malade est inconscient, on doit faire appel à la réhydratation par voie intraveineuse.

En dehors des cas de gravité cités ci-dessus, la réhydratation se fera par voie orale le plus souvent possible ; elle consiste en un apport hydrique associé à du glucose et des électrolytes.

Les solutés de réhydratation orale (SRO) sont particulièrement adaptés à la prise en charge du nourrisson.

L'OMS recommande l'utilisation des SRO associée à une réalimentation précoce et adaptée avec notamment le maintien de l'allaitement maternel le cas échéant. Les recommandations françaises prévoient aussi une administration par petites quantités, à volonté, et elles suggèrent également la consommation de 75ml/kg de solution de réhydratation oral sur 4 heures. Cette quantité peut cependant être augmentée en cas de diarrhée profuse. L'état de l'enfant sera réévalué au bout de 4 heures pour décider de la suite du traitement.

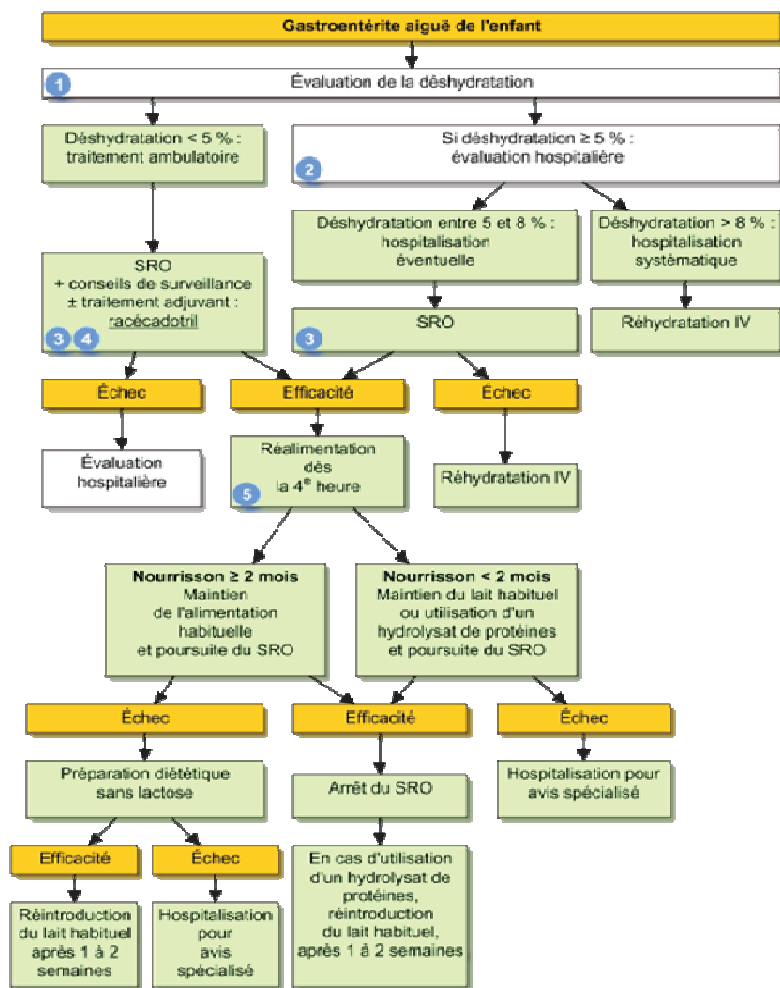


Figure 7 : Tableau récapitulatif de la prise en charge d'une gastroentérite aiguë de l'enfant [19].

REDUIRE L'INTENSITE ET LA DUREE DE LA DIARRHEE

Les ralentisseurs de la motricité intestinale et les antisécrétoires

Le Lopéramide (Arestal®, Imodium®)

Le lopéramide est un inhibiteur du péristaltisme intestinal possédant des propriétés anti-sécrétoires.

Les recommandations françaises et européennes précisent que la place de ces traitements médicamenteux doit rester limitée. Ces agents inhibiteurs de la motricité intestinale, du fait de leurs effets secondaires, doivent être prescrits avec prudence et sont formellement contre-indiqués chez les nourrissons de moins de 2 ans, et en cas de diarrhée invasive [20].

Racécadotril (Tiorfan®)

Le racécadotril est un inhibiteur d'enképhalinase (non opiacé) avec une activité anti-sécrétoire. Il fait partie des médicaments anti-diarrhéiques recommandés par l'OMS car il réduit le débit des selles d'au moins 30% par rapport à un placebo et diminue ainsi le risque de déshydratation [21].

Son utilisation est recommandée chez l'enfant en association au SRO.

REDUIRE L'INTENSITE DES NAUSEES-VOMISSEMENTS

Les antiémétiques :

Dompéridone (Motilium®)

Métopimazine (Vogalène®)

Métoclopramide (Primpéran®)

Les nausées et vomissements ne sont pas systématiquement associés à une diarrhée aiguë toutefois leur présence est fréquente, surtout pour les GEA d'origine virale. Dans ce cas, on a recours à des antiémétiques afin de limiter le risque de déshydratation.

La dompéridone et le métopimazine sont des antagonistes de la dopamine aux propriétés antiémétiques. Ils préviennent les vomissements par blocage des sites dopaminergiques de l'area postrema et en stimulant la motricité digestive. La métoclopramide se caractérise par une activité antidopaminergique élective (activité anti-apomorphine) en raison de son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. Elle a des propriétés antiémétiques et anti-nauséuses.

LES AUTRES TRAITEMENTS

Les argiles et les adsorbants.

Diosmectite (Smecta®)

Attapulgite (Bédélix®) (Actapulgite®)

Charbon activé + levure (Carbolevure®)

Charbon activé + siméticone (Carbosylane®)

Les adsorbants ont un effet de pansement digestif par formation d'une couche protectrice homogène tapissant la muqueuse digestive. Ils adsorbent les gaz, l'eau et fixent les toxines microbiennes.

La Diosmectite a un effet uniquement symptomatique sur la durée de la diarrhée.

Les produits microbiens.

Saccharomyces boulardii (Ultra-Levure®)

Lactobacillus acidophilus LB (Lactéol fort®)

Les produits microbiens ont pour but de reconstituer une flore intestinale équilibrée, permettant d'éviter le surdéveloppement des germes pathogènes.

Ils sont principalement utilisés dans la prévention de la diarrhée post antibiotique.

L'avis rendu par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) le 18 avril 2001, est un service médical rendu (SMR) de niveau insuffisant pour justifier une prise en charge [22].

Ils ne sont plus remboursés depuis le 1^{er} mars 2006 par l'Assurance Maladie [23].

Les antispasmodiques

Phloroglucinol (Spasfon®)

Trimébutine (Débridat®)

Mébévérine (Duspatalin®)

Pinavérium (Dicetel®)

Phloroglucinol, siméticone (Météoxane®)

Alvérine, siméticone (Météospasmyl®)

Ces spécialités ont une indication dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles du tube digestif et des voies biliaires. Le Météoxane® est reconnu pour avoir une action sur les manifestations fonctionnelles intestinales avec météorisme et diarrhée.

III. LA VACCINATION ANTIROTAVIRUS.

1).RAPPEL SUR LA VACCINATION [24]

La vaccination est un procédé consistant à introduire une substance active (appelée antigène) dans l'organisme vivant afin de stimuler le système immunitaire par la production d'anticorps. La réaction immunitaire primaire permet en parallèle une mise en mémoire de l'antigène afin que l'immunité acquise puisse s'activer rapidement lors d'une contamination future. Chaque vaccin est donc spécifique d'une maladie. La production d'anticorps par les lymphocytes B diminue progressivement dans un délai plus ou moins long, fixant ainsi la durée d'efficacité du vaccin. Normalement, les vaccins ne doivent être administrés qu'aux personnes en bonne santé car des effets secondaires plus ou moins sévères peuvent apparaître à des fréquences variables. Du fait de la crainte de ces effets indésirables plus ou moins importants, la proportion de personnes opposées aux vaccinations tend à croître mais reste cependant marginal.

LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS :

Il y a deux types de vaccination :

1. la vaccination préventive visant à stimuler les défenses naturelles de façon à prévenir l'apparition d'une maladie et donc de réduire à large échelle l'incidence d'une maladie chez une population vaccinée. C'est le cas de la vaccination antirotavirus.
2. La vaccination thérapeutique ou immunothérapie active stimulant la production d'anticorps pour aider l'organisme infecté à lutter contre la maladie en restaurant ses défenses naturelles (exemple de la tuberculose avec traitement à la tuberculine).

Il existe différents types selon leur préparation :

1. Les vaccins vivants atténués fabriqués à partir de virus ou de bactéries mutés afin qu'ils perdent leur caractère pathogène mais gardent leur caractère antigénique. L'avantage de ce procédé est la couverture de protection dans le temps mais le principal inconvénient est la conservation. Les deux vaccins antirotavirus sont fabriqués selon ce procédé.
2. Les vaccins inactivés ou tués par neutralisation des virus, bactéries ou même des toxines responsables des symptômes de la maladie (=anatoxine) par des procédés chimiques ou la chaleur.
3. Les vaccins issus du génie génétique soit par inactivation des caractères virulents de la maladie ou par la conservation de la partie « antigénique » du germe.
4. Les autovaccins élaborés à partir d'une souche spécifique de microorganisme prélevé sur le malade lui-même et connaissant un développement en médecine vétérinaire.

LES VACCINS ANTIROTAVIRUS :

Deux vaccins sont commercialisés actuellement : Rotarix® et RotaTeq®.

2).LE ROTARIX® [25]



Figure 12 : Présentation du Rotarix®

Présentation :

Le Rotarix® est un vaccin oral monovalent composé de rotavirus atténués (souche rix4414), commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline. Il est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons à partir de six semaines. Il est constitué d'un flacon poudre et solvant en seringue pour une administration orale de 1,5 ml. Il ne doit être jamais injecté et l'administration peut se faire en même temps que les autres vaccins du calendrier vaccinal. Il n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale et le prix conseillé est de 69 euros. Le schéma vaccinal est constitué de deux doses (ce qui revient à 138 euros pour un enfant). Il appartient à la liste 1.

Posologie :

Chaque dose comporte 1,5ml de produit. La première inoculation se fait à partir de l'âge de six semaines et il doit y avoir au moins un intervalle de quatre semaines entre les doses, la vaccination devant être terminée avant l'âge de 24 semaines et il est préférable que la vaccination se termine avant l'âge de 16 semaines.

Le virus pouvant être retrouvé dans les selles du nourrisson quelques jours après l'administration du vaccin, une hygiène rigoureuse doit être observée dans la semaine suivant la vaccination. Elle comprend le lavage des mains après le change.

Mode d'action :

Rotarix® contient un rotavirus humain vivant atténué qui se réplique dans l'intestin grêle et produit l'immunité. Le vaccin Rotarix® est dérivé de la souche humaine 89-12 qui appartient au sérotype G1 et au génotype P(8). Le sérotype G1 représente la souche la plus répandue dans le monde. On sait que le génotype P(8) est commun à la plupart des autres souches en circulation, y compris aux sérotypes G3, G4 et G9.

Le mécanisme immunologique par lequel Rotarix® protège contre la gastro-entérite à rotavirus n'est pas complètement compris. Un lien entre les réponses immunitaires à la vaccination au rotavirus et la protection contre la gastroentérite à rotavirus n'a pas été établi.

Les effets indésirables :

Les manifestations suivantes liées à l'emploi de Rotarix® après l'homologation du produit ont été signalées spontanément. Étant donné que ces rapports ont été faits par une population de taille incertaine et de façon spontanée, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin.

Appareil gastro-intestinal : hématochézie, invagination, gastroentérite et excrétion du virus chez les nourrissons vaccinés présentant une immunodéficienc e combinée sévère.

Une analyse de séries de cas autocontrôlée a été entreprise en Australie, entre juin 2007 et décembre 2009 chez des nourrissons immunisés, visant à évaluer les cas d'invagination dans les 21 jours suivant toute inoculation par un vaccin contre le rotavirus. Les données préliminaires découlant de cette étude révèlent la probabilité d'un petit risque accru d'invagination après la première dose de Rotarix®. L'étude a révélé qu'un risque élevé d'invagination pourrait également survenir après l'administration de la 2e dose de Rotarix®. Cependant, une confirmation de cas et des analyses plus approfondies s'imposent pour clarifier cette observation.

Infections et infestations : maladie de Kawasaki

Le problème de la contamination virale [26] :

À la suite de la découverte fortuite de la présence d'ADN du circovirus porcin de type 1 (PCV-1) dans le vaccin Rotarix® par une équipe de recherche universitaire américaine, des analyses ont été réalisées par le laboratoire fabricant afin de déterminer l'origine de cette contamination (PCR sur des lots de vaccin et sur les intermédiaires de production). Au vu des résultats transmis à l'EMA et de ceux présentés lors de la conférence publique de la FDA sur la sécurité des vaccins contre le rotavirus, il apparaît que :

- la présence d'ADN de PCV-1 est confirmée dans tous les lots de vaccins testés ;
- l'origine de la contamination a pu être déterminée et se situe en amont de la préparation industrielle du vaccin, provenant probablement d'un réactif biologique tel que la trypsine porcine utilisée lors de la culture des cellules Vero ;
- la présence du matériel génétique détecté est associée à la présence de particules virales capables d'infecter des cellules sensibles (simiennes et porcines).

Le PCV-1 n'est pas décrit comme étant un virus pathogène pour l'homme. Une étude récente réalisée aux États-Unis rapporte la présence d'ADN de PCV dans environ 5 à 6% des selles d'individus atteints de gastro-entérites ainsi que chez les individus en bonne santé. Dans cette étude, l'ADN de PCV est également fréquemment retrouvé dans des produits alimentaires d'origine porcine.

Même si ce circovirus ne présente pas de danger pour la santé publique et bien qu'aucun signal de pharmacovigilance n'ait été rapporté au niveau international, l'Afssaps, dans l'attente des conclusions d'une évaluation complémentaire demandée par l'EMA, a recommandé à titre de précaution de ne pas initier de vaccination contre les gastroentérites à rotavirus avec le vaccin Rotarix®.

Plus récemment, le vaccin RotaTeq® a fait également l'objet d'analyses visant à rechercher les circovirus porcins. Des résultats préliminaires font état de la présence de circovirus porcins de type 1 et de type 2 dans des échantillons du vaccin.

3).LE ROTATEQ® [27]



Figure 13 : Présentation du RotaTeq®

Présentation :

Le RotaTeq® est un vaccin pentavalent oral composé de rotavirus atténués (rotavirus type G1, type G2, type G3, type G4 et des rotavirus contenant la protéine P1A (8)), commercialisé par le laboratoire Merck. C'est une solution buvable présentée sous forme d'un tube de 2ml. Il appartient à la liste I et n'est pas remboursé. Le prix unitaire conseillé étant de 54 euros. Le calendrier de vaccination des nourrissons comporte trois doses (ce qui revient à 162 euros pour un enfant).

Posologie :

La première dose doit être administrée à l'âge de 6 à 12 semaines et les autres doses à intervalles de 4 à 10 semaines entre les administrations, ce qui inclut un calendrier d'immunisation à 2, 4 et 6 mois, la vaccination devant être terminée avant l'âge de 26 semaines.

Il n'y a aucune restriction quant à la consommation d'aliments ou de liquides, y compris le lait maternel, avant ou après l'administration. Tout comme Rotarix®, le virus peut être retrouvé dans les selles quelques jours après la vaccination nécessitant alors une hygiène rigoureuse.

Mode d'action :

Les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1A(8) du rotavirus humain ont été choisis pour la fabrication de RotaTeq® car ils ont été responsables de près de 90% des infections par le rotavirus en Amérique du Nord, en Europe et en Australie et plus de 88% des infections par le rotavirus dans le monde entre 1973 et 2003. Le mécanisme immunologique exact par lequel RotaTeq® confère une protection contre la gastro-entérite à rotavirus n'est pas connu. Des études laissent présumer que la combinaison de plusieurs facteurs serait importante dans l'établissement d'une immunité contre le rotavirus, notamment la production d'anticorps neutralisants contre les protéines G de la capsid virale externe, les IgA sériques et sécrétoires et d'autres réponses locales au niveau des muqueuses. Dans les études cliniques de phase III, 92,9% à 100% des sujets vaccinés au moyen de RotaTeq® ont présenté une augmentation des titres sériques d'IgA anti-rotavirus après avoir reçu les trois doses du vaccin.

Les effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de RotaTeq®. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il est impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Urticaire

Infections et infestations : Maladie de Kawasaki

Troubles gastro-intestinaux : Gastro-entérite avec excrétion du virus contenu dans le vaccin chez des nourrissons présentant une immunodéficience combinée grave.

4).EFFICACITE DE CES VACCINS [28]

De nombreuses études observationnelles ont été menées après l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons dans les pays développés notamment aux États-Unis, en Australie ainsi qu'en Belgique et en Autriche.

- Aux États-Unis, la vaccination a été introduite en février 2006. La surveillance des laboratoires sentinelles par le Centers for Disease Control and prevention (CDC) et le réseau National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) a mis en évidence une diminution de l'activité du rotavirus aux États-Unis au cours des deux premières saisons après l'introduction du vaccin par rapport à ce qui a été observé de 2000 à 2006 (figure 14) [29]. Au cours des saisons 2007-2008 et 2008-2009, l'épidémie du rotavirus a débuté plus tard et a été plus courte que la médiane enregistrée entre 2000 et 2006. Toutefois, lors la 2e saison vaccinale par rapport à 1ère saison vaccinale, le nombre de diagnostics positifs à rotavirus a augmenté de 15 %, la durée de l'épidémie a été plus longue et le pic moins retardé. Les auteurs évoquent l'existence de variations importantes de l'incidence des GERV (GastroEntérite à RotaVirus) d'une saison à l'autre mais soulignent le besoin d'études complémentaires. La diminution importante du nombre de tests positifs (64 % la première saison et 60 % la deuxième saison), avec un taux de couverture vaccinale estimé à 31 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, a fait évoquer par le CDC la possibilité d'une protection contre le rotavirus d'enfants non vaccinés par un phénomène d'immunité collective.

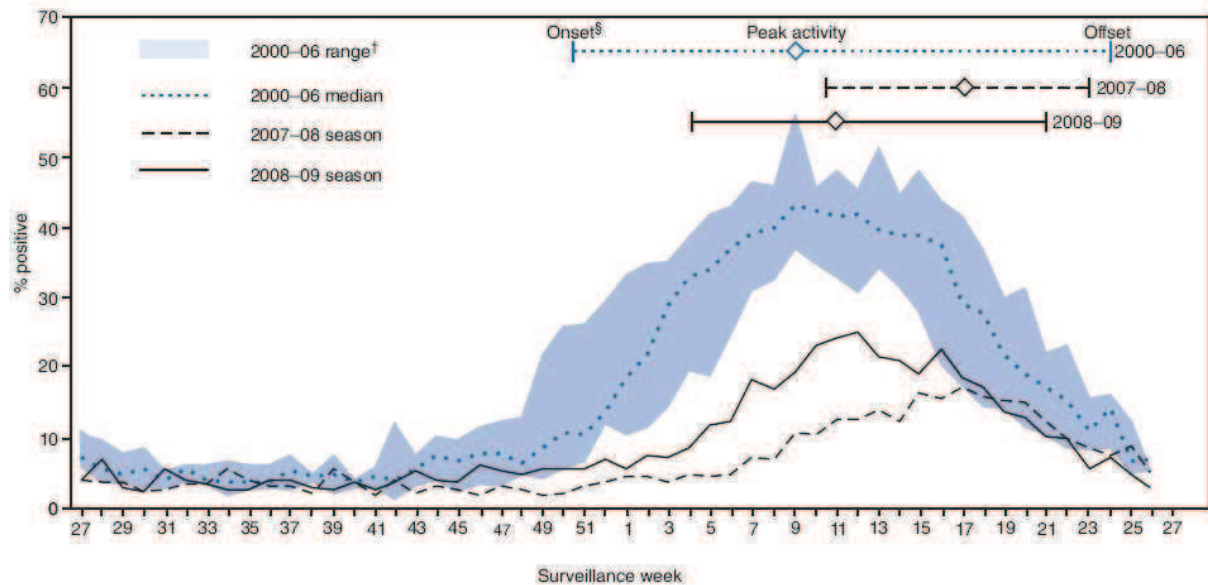


Figure 14 : Pourcentage de tests positifs à rotavirus par semaine de surveillance. Laboratoires du Réseau NREVSS USA juillet 2000-juin 2009.

Depuis 2006, le réseau New Vaccine Surveillance Network NVSN collecte des données épidémiologiques et cliniques sur les consultations et hospitalisations des enfants de moins de 3 ans pour GEA. Une recherche de rotavirus était effectuée sur les selles. Les données collectées de janvier à avril de 2006 à 2008 ont permis de montrer une diminution du pourcentage de tests positifs à rotavirus avec 51 % en 2006, 54 % en 2007 et de seulement 6 % en 2008 [30].

Une autre étude conduite à partir d'une base de données nationale d'une assurance santé a aussi montré, en comparant des enfants vaccinés et non vaccinés, une diminution du nombre de consultations médicales pour GEA à rotavirus de 96 % (IC 95 % [76-100]) et d'hospitalisations de 100 % (IC 95 % [85-100]).

- En Australie, la vaccination a été introduite en 2007. Lambert et col. [31] ont réalisé une étude rétrospective sur le nombre de tests réalisés et positifs à rotavirus pendant les années 2000-2006 à ceux réalisés en 2007 et 2008 et de notifications de rotavirus de 2006 à 2008.

Le nombre de tests réalisés a diminué de 3 % en 2007 et de 15 % en 2008 associé à une baisse du pourcentage de tests positifs à rotavirus de 45 % en 2007 et de 43 % en 2008. Les notifications ont diminué de 53 % en 2007 et de 65 % en 2008 par rapport à 2006.

L'hypothèse d'un effet indirect de la vaccination a aussi été avancée devant la constatation d'une diminution des tests positifs et des notifications chez les enfants plus âgés, non vaccinés.

- En Autriche, la vaccination contre les rotavirus a été incluse dans le programme national de vaccination en juillet 2007. Le taux de couverture vaccinale a été estimé à 85 % en 2008.

L'équipe de Paulke-Korinek a comparé le nombre d'hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les enfants pendant les années 2001-2006 à ceux observés en 2007 et en 2008 [32]. Le taux annuel d'hospitalisations est passé chez les enfants de moins d'un an de 2,1/1000 en moyenne de 2001 à 2006, à 1,45/1 000 en 2007 et à 0,6/1 000 en 2008. Pour les enfants âgés d'un an, une diminution plus faible est aussi notée en 2008 ; en revanche aucun changement de taux d'hospitalisation n'est observé chez les enfants de plus de 2 ans.

- En Belgique, la vaccination remboursée a été introduite dans le calendrier vaccinal en janvier 2007. L'étude de Hanquet et al compare le nombre de tests positifs à rotavirus, recensés à partir d'un réseau de laboratoires sentinelles, en 2007 par rapport aux années 2005-2006 [33]. Une diminution de 59 % des tests de laboratoire positifs à rotavirus est observée en 2007 chez les enfants de moins d'un an. Le pic saisonnier des infections à rotavirus observé en 2007 est diminué et décalé par rapport à celui des années antérieures.

Cette observation est confirmée en 2008 par une diminution importante du nombre de GEA confirmées à rotavirus et un décalage du pic d'incidence (figure 15 et 16).

Figure 6 : Rotavirus : évolution du nombre de diagnostics par semaine (N 2008, Max et Min 1999-2001, 2005-2007)

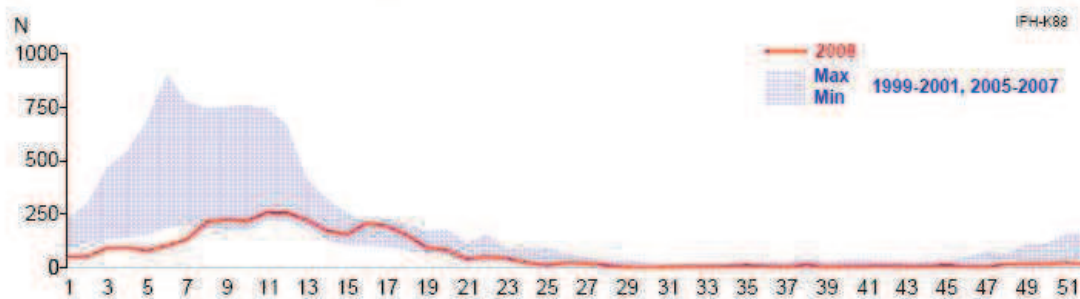


Figure 7 : Rotavirus : évolution du nombre de diagnostics par semaine (N 2008, M 1999-2001, 2005-2007)

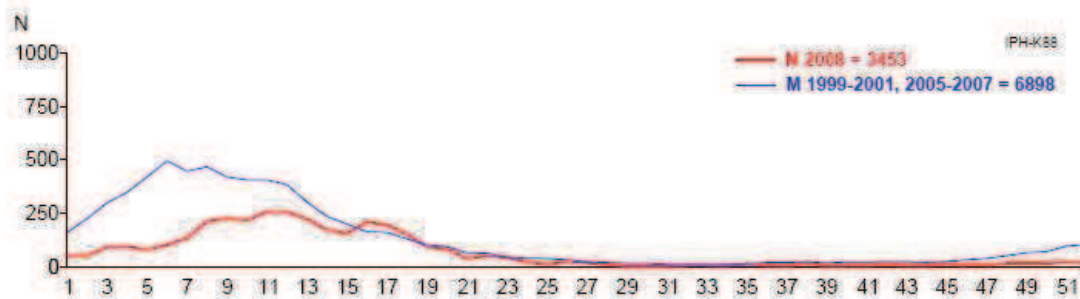


Figure 15 et 16 : Résultats des laboratoires vigies en Belgique (Institut scientifique de santé publique)

- En France, l'étude IVANHOE [34] a évalué l'impact d'une campagne de vaccination contre les rotavirus sur les hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les nourrissons de moins de 2 ans habitant la communauté urbaine de Brest (CUB) par épidémie.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective. Les données recueillies rétrospectivement à partir de juin 2002, puis prospectivement dès décembre 2006 au CHU de Brest ont permis de modéliser la survenue des GEA à rotavirus.

Les nourrissons de la région de Brest ont été vaccinés par ROTATEQ® depuis mai 2007 par différents professionnels de la région de Brest.

Lors de l'épidémie 2008-2009, le nombre observé d'hospitalisations de nourrissons de moins de 2 ans pour GEA à rotavirus a été deux fois moindre (IC95 % : [1,5 ; 2,6]) (Figure 17) que le nombre d'hospitalisations estimé par le modèle en l'absence de vaccination (n = 30 observés versus 60 attendus).

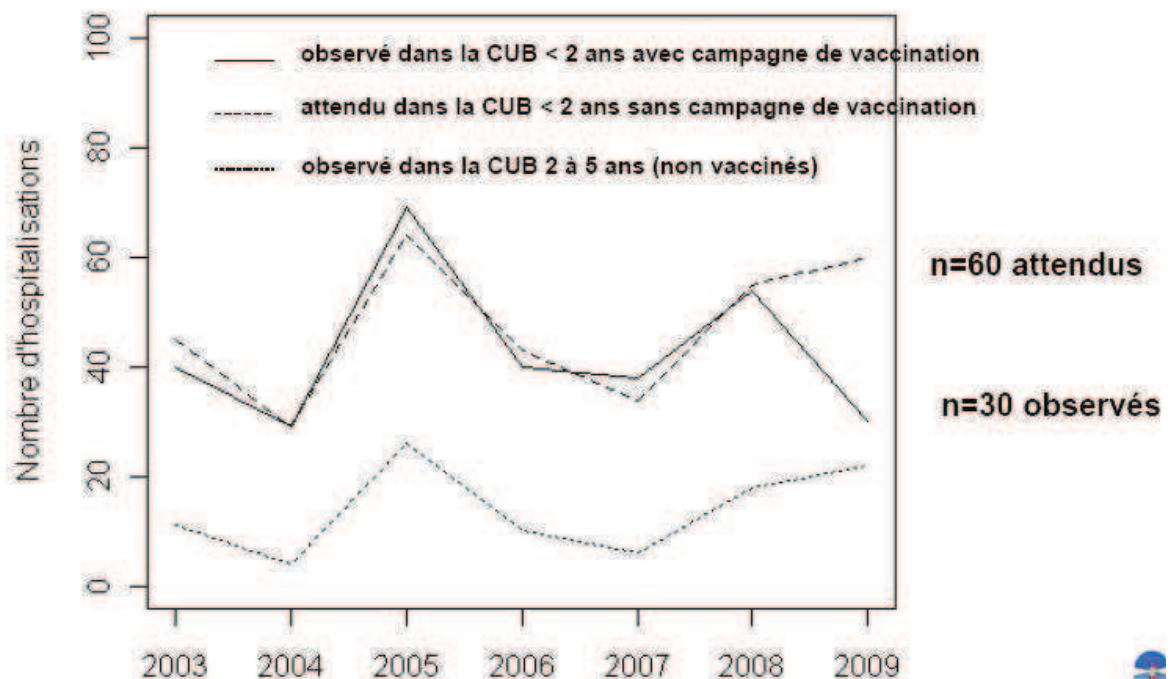


Figure 17 : Nombre d'hospitalisations attendues et observées chez les enfants de moins de 2 ans et chez ceux de 2 à 5 ans dans la CUB de 2003 à 2009

Elle montre une division par deux du nombre d'hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les nourrissons de moins de 2 ans, avec une couverture vaccinale estimée à 47% environ.

En résumé, ces études montrent que dans l'année suivant l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons, une nette diminution des tests positifs à rotavirus et une modification de la courbe épidémique observée par rapport aux années antérieures (aplatissement et décalage du pic saisonnier).

Les résultats obtenus lors de ces études suggèrent la possibilité d'une immunité de groupe par la vaccination soit parce que la diminution de tests positifs observée était supérieure à ce qui était attendu au vu du taux de couverture vaccinale estimé ou soit parce que le nombre de tests positifs chez des enfants non vaccinés était aussi diminué. Les études réalisées au niveau de centres hospitaliers montrent aussi une diminution du nombre de consultations pour GEA à rotavirus et des hospitalisations dues à ces infections.

5).LA PRESCRIPTION DES VACCINS ANTI ROTAVIRUS.

De nombreuses sociétés scientifiques recommandent l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons dans les pays industrialisés.

Trois sociétés savantes en France avec :

1. Groupe de Pathologie Infectieuse/Société Française de Pédiatrie.
2. Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA)
3. Groupe Francophone d'Hépatologie, de Gastroentérologie et de Nutrition.

Deux sociétés savantes au niveau européen :

1. European Society for Paediatric Infectious Diseases
2. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Cependant, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), dans son avis du 22/09/06, recommande d'harmoniser les pratiques sur la réhydratation orale et la prise en charge des GEA du nourrisson et de diffuser ces recommandations de bonnes pratiques auprès des pédiatres, des médecins généralistes et des pharmaciens.

Les vaccins n'étant pas obligatoire et inscrits dans le calendrier vaccinal, l'utilisation de ces vaccins est donc décidée conjointement par le praticien et la famille du nourrisson.

Selon une étude faite de 2007 à 2009 au niveau de cinq départements de l'est parisien [35], les pédiatres seraient plus enclins à prescrire ces vaccins que les généralistes : 88% pour les pédiatres contre 19% pour les généralistes.

Les caractéristiques des patients et notamment ceux bénéficiant d'une CMU, l'environnement, le vécu du médecin (cas de GEA sévères ou de décès par GEA dans leur patientèle), le temps de consultation ainsi que l'information reçue ont également une influence sur l'utilisation du vaccin.

Les principales raisons poussant les médecins à prescrire les vaccins sont :

- Réduction du nombre d'hospitalisation (faisant partie des coûts directs des GEA). Il a été établi que ces hospitalisations concordées avec les hospitalisations pour bronchiolites....,
- Réduction du nombre de diarrhées sévères,
- Réduction du nombre de décès,
- Sécurité du vaccin qui est établie,
- Réduction de l'absentéisme parental au travail (cela fait partie des coûts indirects des GEA)
- A la demande des parents et notamment en cas de mise en collectivité précoce ou de grande fratrie.

A l'opposé, les principales causes de non vaccination sont :

- Les problèmes économiques,
- L'absence de recommandation de vaccination systématique,
- Réticence des parents dont la difficulté à expliquer le non remboursement,
- La suffisance des conseils d'hygiène et des SRO en prévention des déshydratations par gastro-entérite.

Il faut noter une nette prédominance pour l'utilisation du Rotarix® par rapport à celle du RotaTeq®. Le schéma vaccinal (deux doses pour le Rotarix® contre trois pour le RotaTeq®), le coût (environ 27 euros de moins pour le Rotarix®), les données scientifiques, la présentation du médicament ainsi que l'habitude des médecins sont les causes de cette prédominance.

6). POSSIBLE INTERET DE LA VACCINATION ANTI ROTAVIRUS EN FRANCE.

L'InVS a mis en place dans les années 2007 une étude permettant d'évaluer l'efficacité et le coût-efficacité de la vaccination anti-rotavirus en France.

Une modélisation de la survenue de l'infection à rotavirus dans deux cohortes virtuelles d'enfants, suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans, l'une sans vaccination, l'autre avec vaccination, a été effectuée, dans un formalisme d'arbre de décision. L'incidence de survenue de diarrhées aiguës à rotavirus a été déterminée en fonction de l'âge et des variations saisonnières. L'impact de la vaccination a été mesuré par le nombre de cas et d'hospitalisations évitées, le nombre d'années de vie gagnée, les coûts médicaux directs d'un point de vue sociétal, le coût par hospitalisation évitée et le coût par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) gagnée.

Les GEA à rotavirus ont pour conséquence en France : [36]

- 300 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les moins de 5 ans (182 000 épisodes de diarrhée aiguë par an chez les enfants de moins de 3 ans en France dont 97 000 diarrhées sévères selon le score de sévérité choisi (score de Vesikari)) [37].
- Les enfants nés au mois d'avril, mai et juin présentent un risque moindre,
- 138 000 consultations en ville (dont 112 000 chez le généraliste et 26 000 chez un pédiatre),
- 18 000 hospitalisations,
- Une dizaine de décès,
- 28 millions d'euros environ pour le système de santé (les coûts indirects comme l'absentéisme des parents n'étant pas pris en compte).

La vaccination permettrait d'éviter 89 000 cas de diarrhée aiguë, 10 500 hospitalisations et 8 décès par an liés au rotavirus. Le coût de la stratégie vaccinale serait de 95 millions d'euros, dont 84 millions liés à la dispensation du vaccin et 11 millions liés à la prise en charge des cas de GEA à rotavirus non évités. Le programme vaccinal représenterait un surcoût de 68 millions pour le système de santé. Le coût-efficacité de la vaccination a été estimé à 299 000 euros par année de vie gagnée, 6 500 euros par hospitalisation évitée et 138 000 euros par QALY gagnée. Cette stratégie vaccinale paraît donc peu coût-efficace, en comparaison avec les seuils généralement considérés surtout en matière de stratégie vaccinale, à moins de diminuer de façon importante le prix du vaccin [38].

IV. ENQUÊTE REALISEE EN OFFICINE

1).Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer la place de la vaccination dans la prise en charge des GEA.

L'objectif secondaire est de préciser les pratiques médicales pour le traitement des GEA, de réaliser le suivi des performances de l'indicateur de l'InVS et d'évaluer le possible impact de la vaccination sur cet indicateur.

2).Matériels et méthodes

Recueil des données :

Le recueil d'ordonnances a été effectué dans quatre officines entre le 14 novembre 2011 et le 31 mai 2012 : à Bihorel, Isneauville, Bonsecours et Mont-Saint-Aignan par un pharmacien stagiaire (A. Lahure) et trois Pharmaciens (D. Orange, L. Duval et P. Morel) répartis sur les quatre structures et chargés chacun du recueil dans son officine. Les pharmacies de Bihorel, Isneauville et Bonsecours sont des pharmacies de quartier dont la clientèle est surtout une clientèle de proximité, régulière. La pharmacie de Mont Saint Aignan est une pharmacie de centre commerciale fréquentée à la fois par une clientèle régulière et par une clientèle de passage.

Les ordonnances sont sélectionnées si au moins un médicament utilisé dans le traitement d'une gastro-entérite aigue à l'exclusion des spasmolytiques ou vaccin étant présent sur celle-ci. Huit classes sont retrouvées :

1. les Spasmolytiques (S),
2. les Adsorbants (A),
3. les Ralentisseurs du Transit (RT),
4. les Produits microbiens (PM),

5. les Antiémétiques (AE),
6. les Solutés de Réhydratation (SR),
7. les Antiseptiques Intestinaux (ATSI).
8. Les vaccins.

Les principaux médicaments des classes sont mentionnés dans le tableau 2.

Classes thérapeutiques	DCI
Spasmolytiques	Phloroglucinol, Débridat®, Mébéverine Pinavérium ...
Ralentisseurs du transit	Lopéramide Racécadotril
Antiémétiques	Dompéridone, Métoclopramide, Métopimazine
Antiseptiques intestinaux	Nifuroxaside
Adsorbants	Diosmectine Charbon activé
Produits microbiens	Bifidobacterium lactis, Saccharomyces boulardii, Lactobacilus acidophilus
Solutés de réhydratation	Eau et électrolytes (Adiaril®, Viatol®, Novalac®, Diargal®)
Vaccins	Rotarix® RotaTeq®

Tableau 2: médicaments cibles

L'étude se limite aux prescriptions médicales, les ventes conseil ne sont pas incluses.
Les monothérapies avec spasmolytique n'ont pas été prises en compte conformément à la procédure de recueil de données utilisée par l'InVS.

Le patient ou le porteur de l'ordonnance est alors interrogé sur le diagnostic médical. Les ordonnances prescrites suite à un diagnostic de GEA sont classées en « GEA » et les ordonnances relatives à un diagnostic autre que GEA sont classées en « Témoin ». Les ordonnances comportant un des vaccins anti-rotavirus sont traitées à part.

Un cas de GEA est défini par l'apparition brutale de vomissements et/ou de selles trop liquides, au moins trois fois par jour, pendant plus de 24 heures, durant de 1 à 7 jours.

La cohérence du diagnostic rapporté est vérifiée en utilisant cette définition. Tout tableau clinique rapporté par le patient ne correspondant pas à cette définition est classé comme « Témoin ».

Pour chaque ordonnance sélectionnée, l'ensemble des informations contenues dans l'ordonnancier est recueilli. Il s'agit du sexe et de l'âge du patient, du nom du prescripteur, des dates de prescription et de délivrance de l'ordonnance ainsi que des références précises des médicaments délivrés et leur quantité.

L'étude se limite aux prescriptions médicales, les ventes conseil ne sont pas incluses.

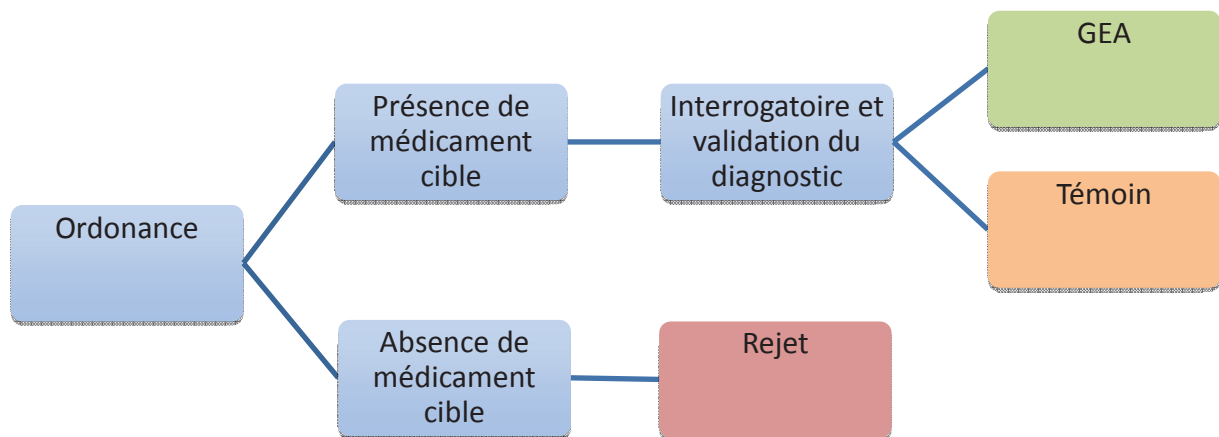


Figure 18 : Recueil des données au comptoir

Les monothérapies avec spasmolytique n'ont pas été prises en compte conformément à la procédure de recueil de données utilisée par l'InVS.

Méthode d'analyse des données :

Les données collectées dans les quatre officines sont agrégées afin d'obtenir un échantillon de taille plus importante. Une description de cet échantillon est réalisée afin de décrire les pratiques médicales et de réaliser le suivi de la performance de l'indicateur de l'InVS.

Traitement des données selon l'indicateur de l'INVS :

L'algorithme de l'InVS est utilisé pour discriminer les prescriptions relatives à une GEA des prescriptions non cas à partir des données CNAM de remboursement de médicaments. Il est constitué d'une succession de tests d'inclusion ou d'exclusion. Les ordonnances non exclues par l'algorithme seront comme des ordonnances traitant une GEA. Ces tests sont réalisés dans l'ordre suivant :

- Décalage entre prescription et délivrance :

Si la délivrance intervient moins de deux jours ouvrés après la prescription, l'ordonnance est considérée comme « cas de GEA ». Un délai supérieur exclut l'ordonnance.

- Présence de SRO :

Une prescription comportant au moins un SRO et pour un patient âgé de 0 à 15 ans est compté comme « cas de GEA ».

- Trithérapies ou plus :

Une prescription, présentant au moins 3 classes de médicaments cibles est considérée comme « cas de GEA ».

- Médicaments excluant et mono/bithérapies :

Pour les mono et bithérapies, des médicaments excluant ont été définis. Leur présence sur l'ordonnance engendre ainsi une classification en tant que « Témoin ». Ces médicaments sont dits éliminatoires :

- Selon leur indication : anti-inflammatoires coliques indiqués dans le traitement des rectocolites hémorragiques et de la maladie de Crohn, les antiémétiques d'exception réservés aux pathologies cancéreuses...
- Selon leur conditionnement : Smecta® 60 sachets

Nombre de boîtes par classe et mono/bithérapies :

Pour les mono et bithérapies, un cas est comptabilisé comme GEA lorsque le nombre de boîtes par classes est inférieur ou égal à deux. Toutefois, le phloroglucinol sous forme comprimés orodispersibles conditionnés en boîte de 10 unités, n'est exclu qu'à partir de quatre boîtes, tandis que Bipéridys® (boîte de 40 comprimés) est exclu dès la deuxième boîte.

- Monothérapies

Les monothérapies ayant au moins un des caractères suivants sont exclues, et donc comptées comme « Témoin » :

- présence d'antibiotique
- nombre de spécialités > 4
- âge du patient > 15 ans

- Le logigramme n°19 regroupe les différents critères utilisés dans l'algorithme :

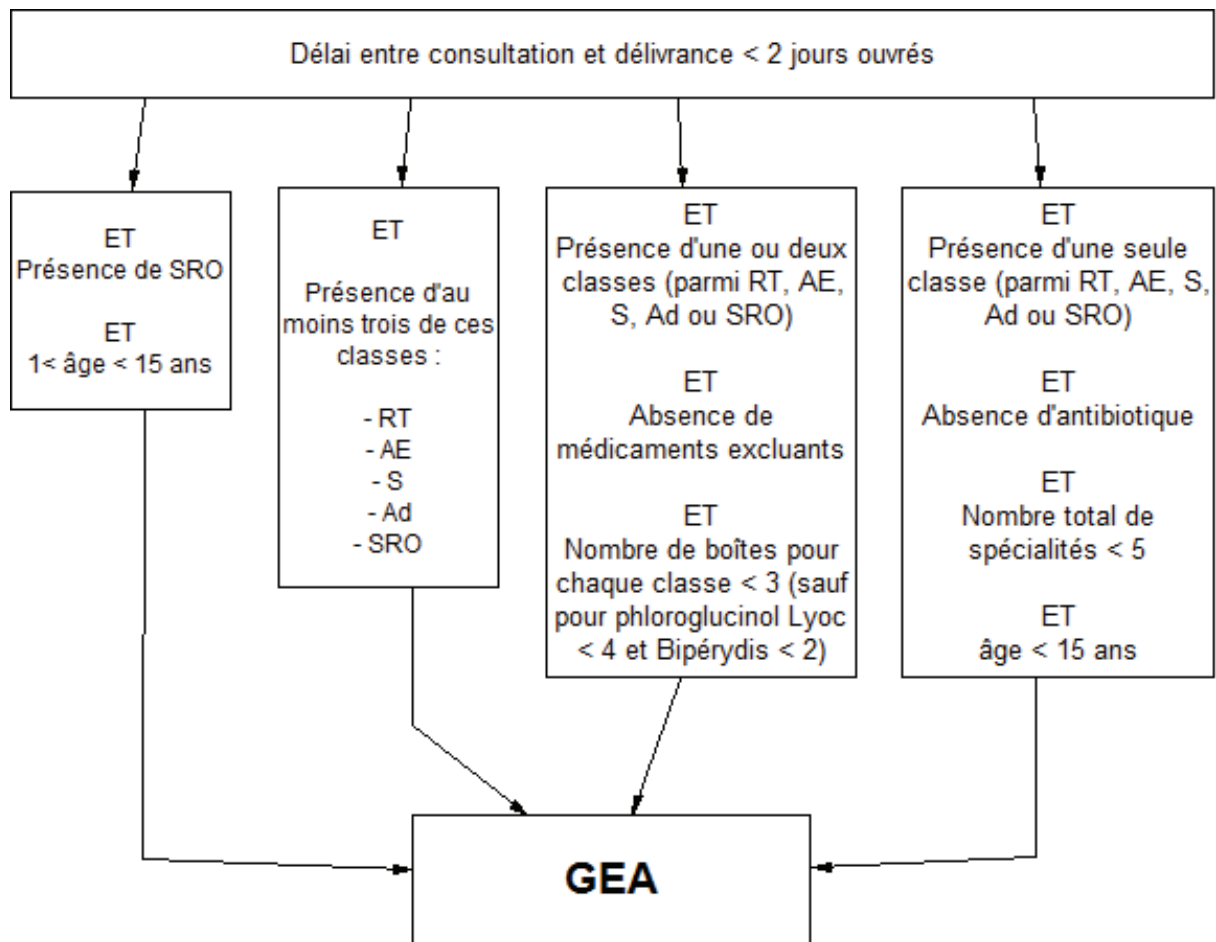


Figure 19 : logigramme de l'algorithme de l'InVS

Analyse statistique :

Les indicateurs de cas de GEA basés sur les médicaments ont été évalués en termes de sensibilité et de spécificité.

La sensibilité et la spécificité sont des outils servant à justifier la qualité d'un indicateur. Pour un indicateur et une maladie donnée, on a :

	Malades	Non malades	Total
Indicateur positif	A	b	a+b
Indicateur négatif	C	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$Se = a / (a+c)$$

a étant le nombre de malades décelés par l'indicateur et **a+c** le nombre total de malades.

La sensibilité est la probabilité d'observer un indicateur positif chez les malades. Elle correspond à la proportion de cas détectés par l'indicateur. Plus sa valeur est proche de 1, plus l'indicateur est sensible, c'est-à-dire qu'il décèle la quasi-totalité des malades.

$$Sp = d / (b+d) = 1 - [b / (b+d)]$$

d étant le nombre de non-malades non décelés par l'indicateur, **b** le nombre de non-malades détectés comme malades par l'indicateur (faux positifs) et **b+d** le nombre total de non-malades.

La spécificité d'un indicateur est sa capacité à ne reconnaître comme malades que les malades, c'est-à-dire, à ne pas reconnaître les non-malades comme malades (faux positifs). Plus sa valeur est proche de 1, plus la proportion des cas reconnus comme malades parmi les non-malades, « faux positifs », est faible.

L'échantillon d'ordonnances obtenu en pharmacie n'est pas un échantillon aléatoire de malades et de non-malades. En effet, le recrutement est conditionné par la présence de médicaments cibles dans l'ordonnance. La sensibilité peut être considérée comme non biaisée si on admet que 100 % des cas de GEA qui ont consulté se sont vus prescrire au moins un médicament cible. Cette hypothèse paraît tout à fait raisonnable en regard des pratiques des généralistes décrites par le panel d'experts impliqué dans l'étude. L'échantillon des non-malades étant biaisé par construction, la spécificité est en revanche indéterminée. Le calcul basé sur l'échantillon disponible produit une estimation sous-évaluée de la spécificité. La définition abusive de cas : « présence d'un médicament cible dans l'ordonnance » conduit par exemple à une « pseudo-spécificité » nulle. Si cette « pseudo-spécificité » n'est pas conforme à la définition usuelle, elle constitue néanmoins une mesure relative de la spécificité et autorise la comparaison des différents indicateurs de cas [39].

Le test statistique du Chi2 permet alors d'étudier le suivi de la performance de l'algorithme au cours du temps. En effet, ce test mesure la signification des différences entre les fréquences observées et les fréquences attendues dans une situation d'indépendance. Les données étant synthétisées dans un tableau de contingence, le test permet ainsi de vérifier si la variation de la sensibilité et celle de la spécificité est significative d'une année sur l'autre.

La saisie et les calculs sont réalisés sous Excel[®].

3).Résultats

A- Description des données 2011-2012 relatives au traitement des GEA

Du 14 novembre 2011 jusqu'au 31 mai 2012, l'échantillon obtenu en pharmacie comprenait 729 ordonnances de 230 prescripteurs différents : 441 prescriptions relevant du traitement d'une gastro-entérite aigue et 288 étant des prescriptions témoins.

Données socio-démographique

La figure n°7 représente les données démographiques en 2011-2012 :

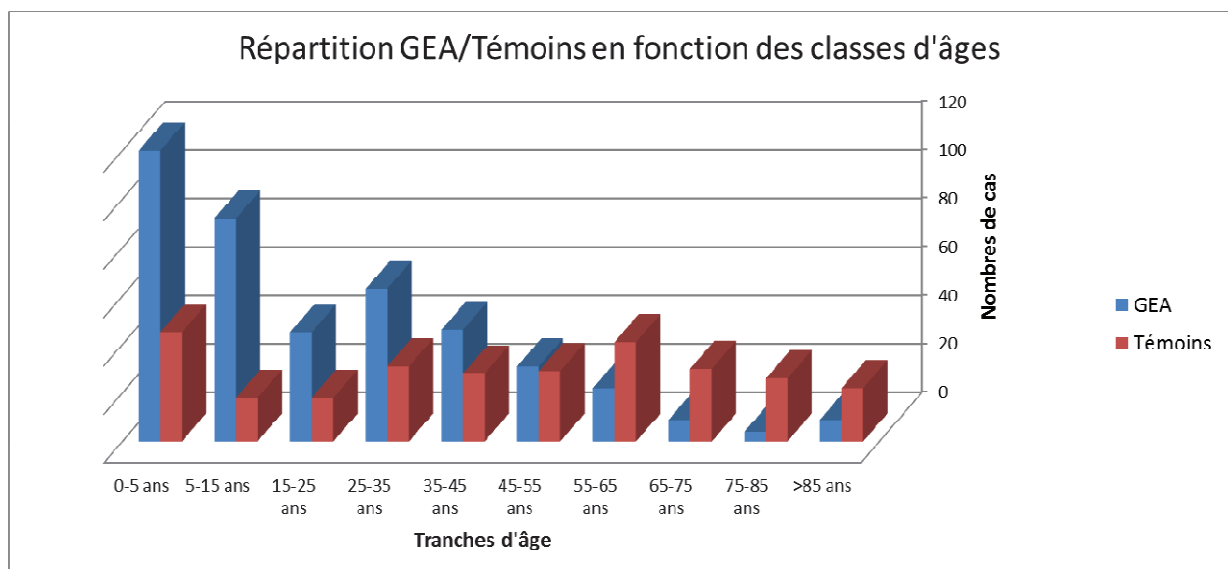


Figure 20 : Données démographiques en 2011-2012 (n=729)

L'âge moyen pour l'ensemble des patients traités est de 31,4 ans : le plus jeune a 1 mois et le plus âgé a 95 ans. L'âge moyen est de 23,2 ans pour les patients traités pour une GEA et de 43,9 ans pour les Témoins.

Sur 729 ordonnances, 398 concernent des femmes et 331 des hommes, soit un ratio de 83 hommes pour 100 femmes.

Sur 441 ordonnances de GEA, 226 (51%) concernent des femmes et 215 (49%) des hommes.

Pour les témoins, parmi les 288 ordonnances, 60% sont pour des femmes et 40% pour des hommes.

Le tableau n°3 présente les caractéristiques démographiques de l'échantillon :

	Mont-Saint-Aignan	Bihorel	Bonsecours	Isneauville	France
Population et rang national [40]	21 265 hab 396 ^{ème}	9 053 hab 992 ^{ème}	6 854 hab 1 336 ^{ème}	2 331 hab 3 979 ^{ème}	65,35 millions hab
Taux de chômage [41]	7,6%	9,2%	8,5 %	4.9%	9,6%
Classement national par niveau de vie (1) [42]	854 ^{ème} Sur 36 717	3 038 ^{ème} sur 36 717	1 749 Sur 36 717	476 Sur 36 717	
Revenus moyens par ménages [42]	4 193€ net / mois	3 498 € net/ mois	3 423 € net/ mois	4 625 € net/ mois	1 605 € / mois

(1) Le niveau national de vie est obtenu en divisant le revenu par ménage par le nombre d'unités de consommation des ménages en fonction du nombre de personnes qui vivent sous le même toit.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques de l'échantillon

Le tableau n°3 montre des revenus par ménage relativement élevés par rapport à la moyenne nationale. Le taux de chômage le plus élevé est observé à Bihorel et le moins élevé à Isneauville. La pharmacie située à Mont-Saint-Aignan est une pharmacie de centre commerciale, elle présente la particularité d'être fréquentée à la fois par une clientèle régulière, de proximité, mais voit aussi une part importante de patients de passage pouvant parfois venir de zones géographiques éloignées. On notera que les trois autres pharmacies (d'Isneauville, Bonsecours et Bihorel) travaillent avec des maisons de retraite en plus de leur activité de base.

B- Délai entre prescription et délivrance

La figure n°21 représente le décalage entre la prescription et la délivrance des GEA :

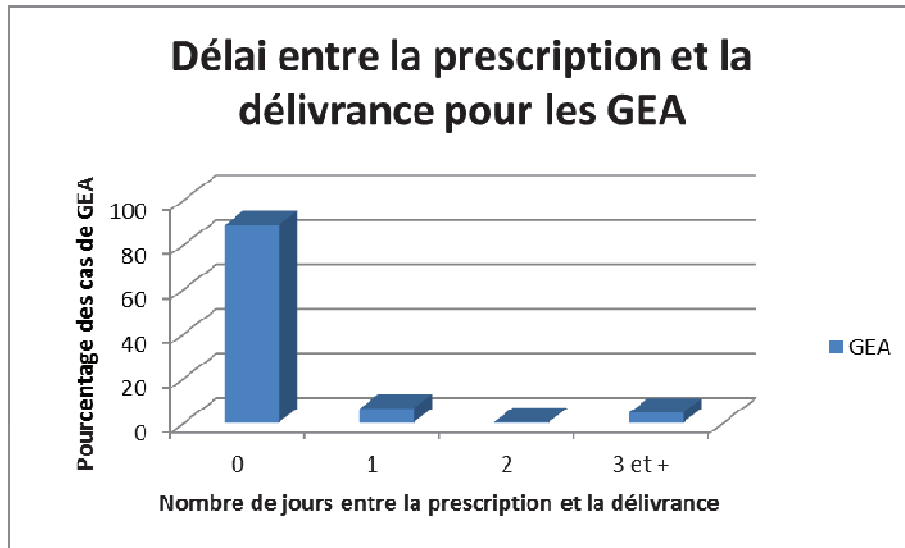


Figure 21 : décalage entre la prescription et la délivrance des GEA (n=441)

La figure n°21 montre que 88,6% des patients viennent chercher leur traitement à la pharmacie sous 24 heures.

Le délai moyen est de 0,35 jours.

La figure n°22 représente le décalage entre la prescription et la dispensation pour les ordonnances Témoins :

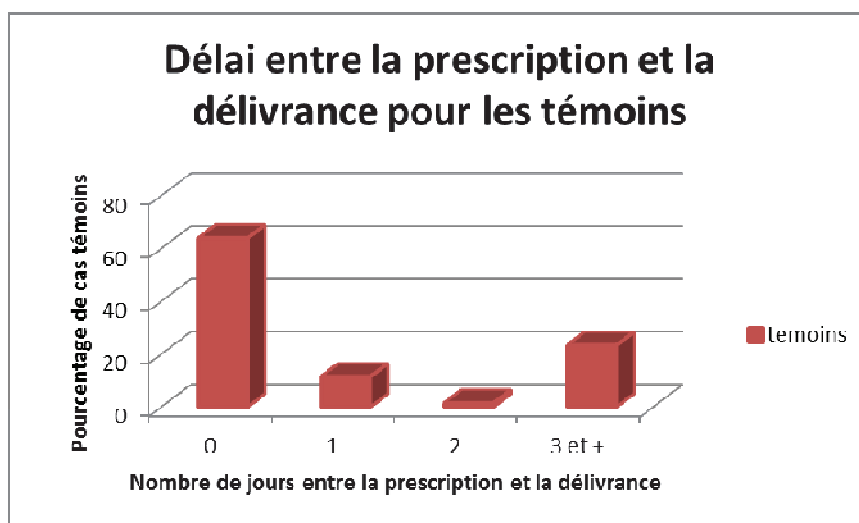


Figure 22 : décalage entre la prescription et la dispensation pour les ordonnances Témoins (n=288)

Pour les ordonnances témoins, le délai moyen est de 7,49 jours, soit un délai moyen bien plus important qui s'explique par le fait que certaines ordonnances témoins sont rédigées pour des traitements chroniques pouvant être renouvelés sur une période pouvant aller jusqu'à un an. Parmi les porteurs d'ordonnances témoins, 63,9% des patients sont venus chercher leur traitement sous 24 heures, tandis que 23,3% d'entre eux ont attendu plus de 48h avant de venir à la pharmacie.

La figure n°23 présente les différences de délais entre la prescription et la dispensation pour les GEA et les témoins :

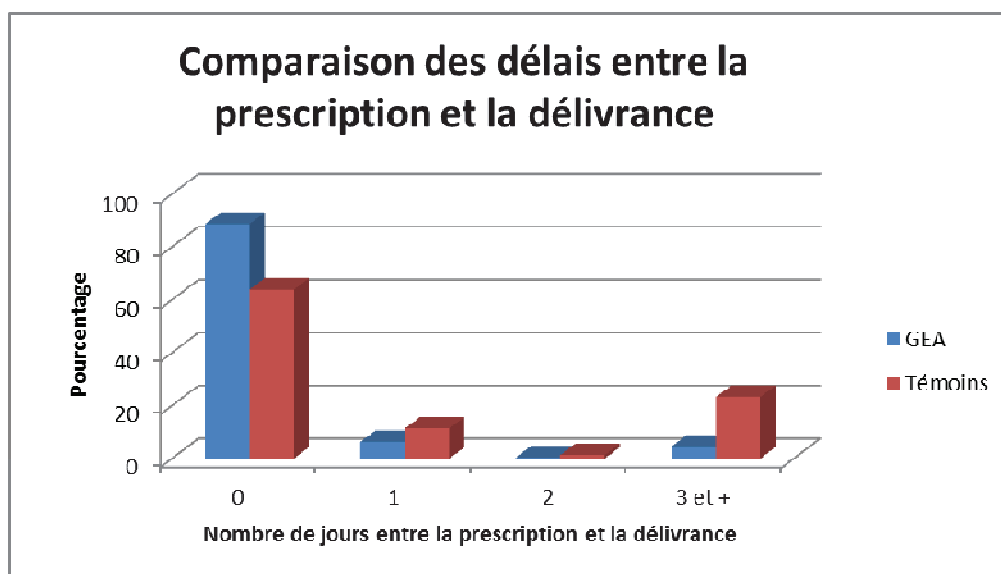


Figure 23 : comparaison des délais entre la prescription et la dispensation(n=729)

Le délai moyen est de 3,17 jours.

23,3% des non cas de GEA viennent chercher leur prescription après plus de 48 heures contre seulement 5,0% pour les cas GEA.

C- Caractéristiques des traitements

Fréquence des thérapies

La figure n°24 présente la répartition des thérapies en 2011-2012 pour les GEA et les témoins. Les médicaments déremboursés sont exclus, les produits microbiens et les antiseptiques intestinaux ne font donc pas partis des calculs.

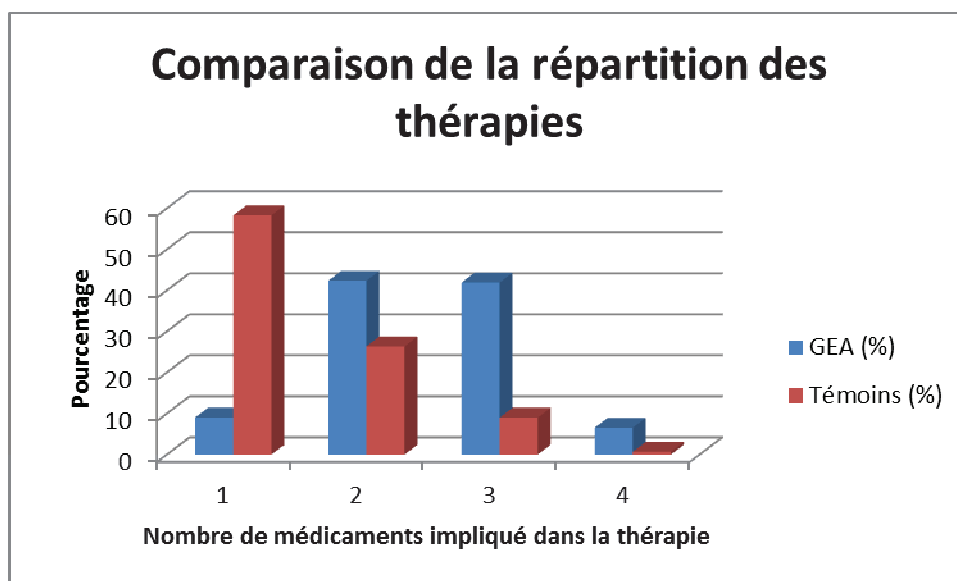


Figure 24 : Fréquence des thérapies en 2011-2012 (n=729)

Une ordonnance prescrite pour un cas de GEA contient en moyenne 2,5 classes de médicaments, une ordonnance prescrite pour un cas témoin en contient en moyenne 1,4 (hors produits non remboursés).

Les cas témoins sont pris en charge par des monothérapies dans 58% des cas, les bithérapies représentent 26% des cas, les trithérapies et quadrithérapies 9,0% et 0,7%.

Les cas de GEA sont majoritairement pris en charge par une bithérapie (42,4%) ou par une trithérapie (42,0%), les monothérapies et quadrithérapies ne représentant que 9,1% et 6,6% des cas de GEA.

Répartition des classes thérapeutiques

La figure n°25 présente la fréquence d'utilisation des différentes classes thérapeutiques pour les GEA :

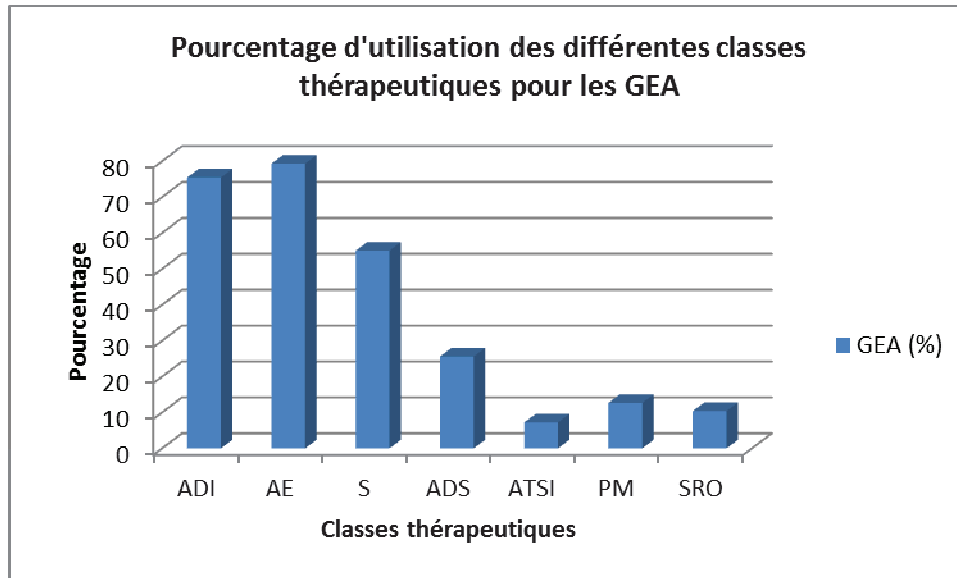


Figure 25 : Fréquence de prescriptions des différentes classes thérapeutiques pour les GEA (n=441)

Les anti-diarrhéiques, les antiémétiques et les spasmolytiques sont les classes thérapeutiques les plus utilisées.

75% des cas GEA sont traités avec un anti-diarrhéique, 79% avec un antiémétique et 55% avec un spasmolytique. Les solutés de réhydratation ne concernent que 46 cas des GEA soit 10%.

La figure n°26 présente la fréquence d'utilisation des classes thérapeutiques pour les cas témoins :

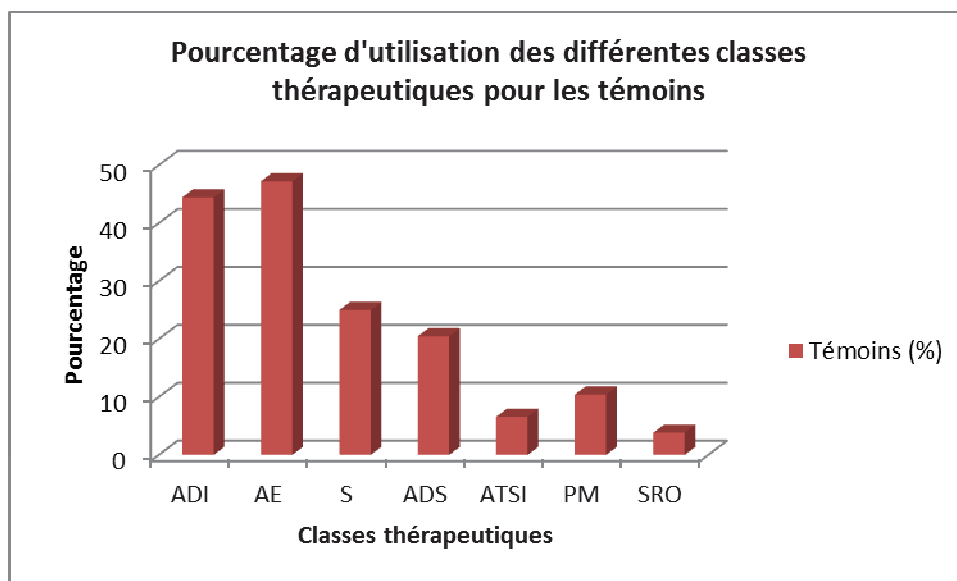


Figure 26 : Fréquence de prescription des différentes classes thérapeutiques pour les témoins (n=288)

Pour les cas témoins, les classes thérapeutiques les plus prescrites sont également les anti-diarrhéiques et les antiémétiques. Les anti-diarrhéiques représentent 44% des cas témoins et les antiémétiques 47%.

La classe des spasmolytiques reste la troisième classe thérapeutique la plus prescrite mais ne concerne plus que 25% des prescriptions pour les cas témoins.

La figure n°27 compare la répartition des classes thérapeutiques entre les témoins et les GEA :

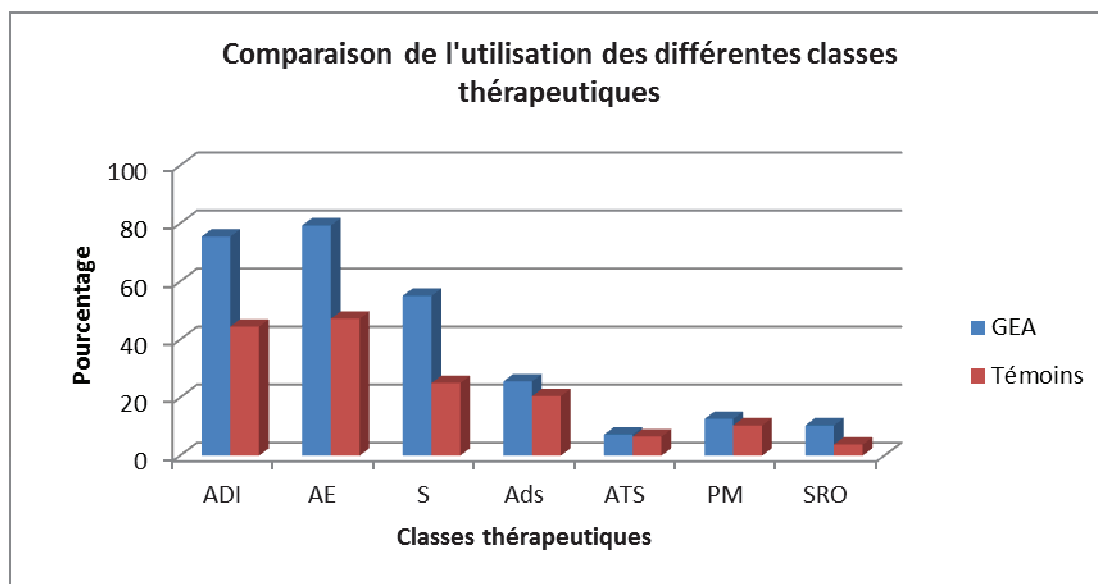


Figure 27 : comparaison de la fréquence d'utilisation des différentes classes thérapeutiques (n=729)

Dans l'ensemble, les classes thérapeutiques sont plus prescrites pour les cas de GEA que pour les non cas, surtout pour les anti-diarrhéiques, les antiémétiques et les spasmolytiques.

Répartition des GEA selon le type de thérapie et le nombre de classes thérapeutiques

La figure n°28 représente la fréquence d'utilisation des thérapies selon les classes thérapeutiques utilisées pour les GEA et la figure n°29 représente la répartition des classes thérapeutiques selon le type de thérapie pour les GEA :

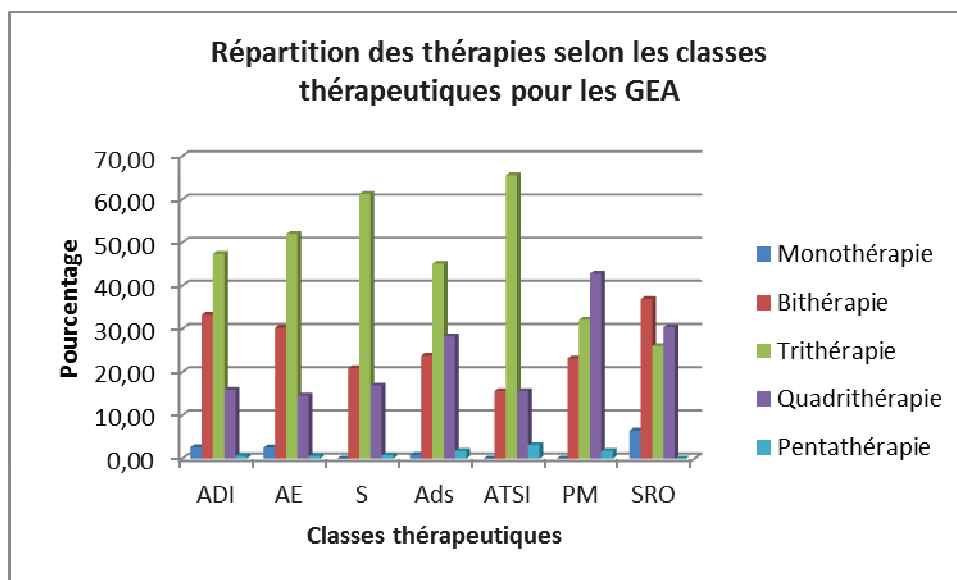


Figure 28 : répartition des thérapies selon les classes thérapeutiques pour les GEA

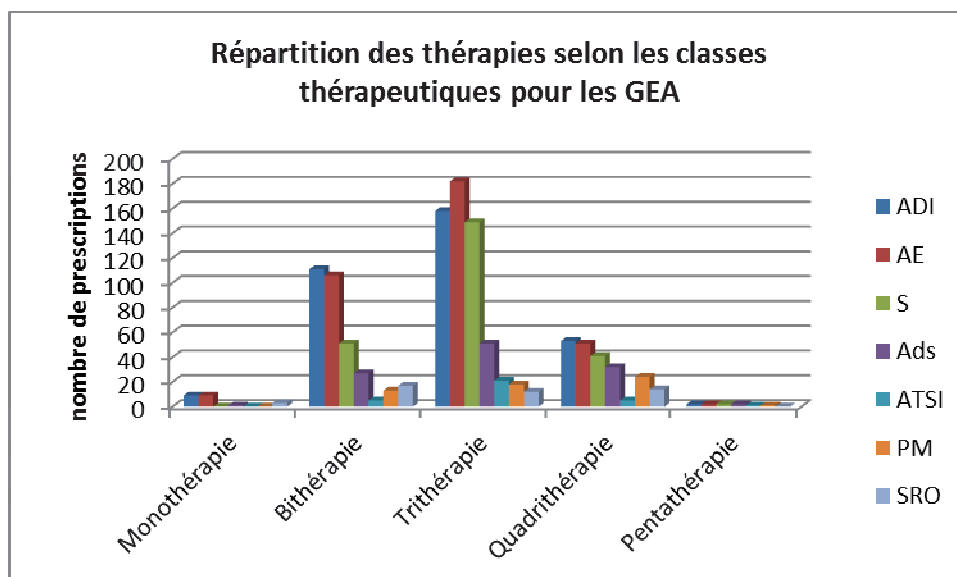


Figure 29 : répartition des classes thérapeutiques selon le type de thérapies pour les GEA

Les anti-diarrhéiques et les antiémétiques sont les plus utilisés en monothérapie.

En bithérapie, l'association de ces deux derniers est la plus fréquente.

La trithérapie ainsi que la quadrithérapie sont fréquemment constituées par cette association auxquelles a été rajouté un spasmolytique. Les adsorbants, les antiseptiques intestinaux, les produits microbiens et les solutés de réhydratation sont prescrits de manière beaucoup moins importante.

D- Étiologie des prescriptions Témoins

La figure n°30 présente les différentes étiologies des pathologies des témoins motivant la prescription de l'ordonnance :

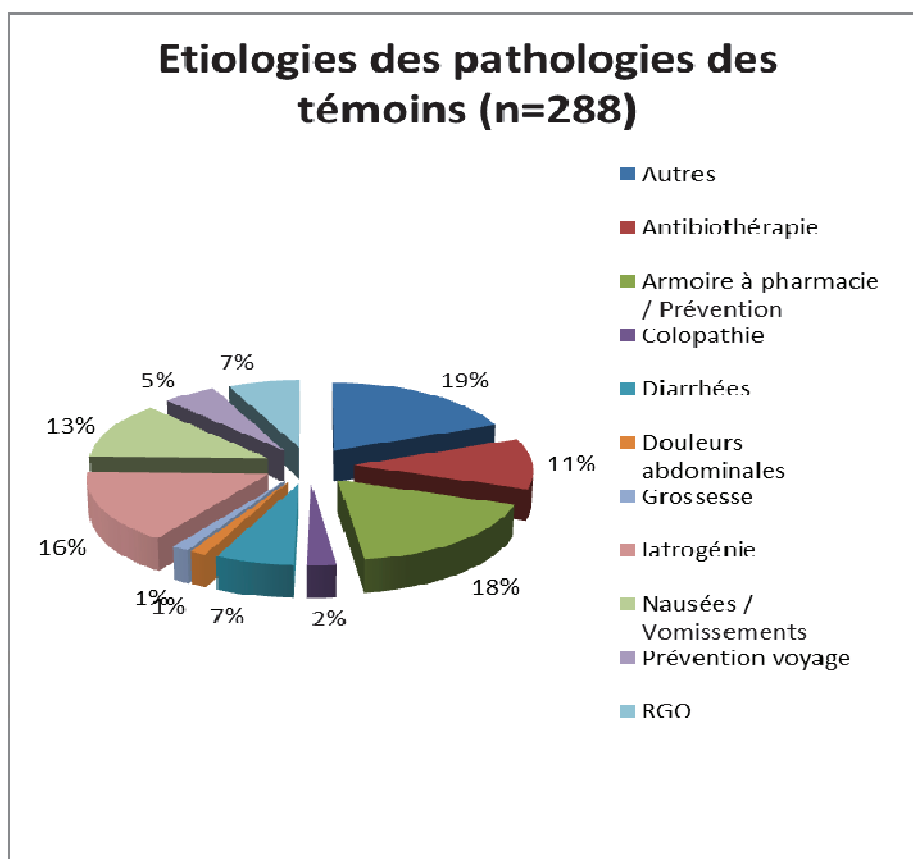


Figure 30 : Étiologies des pathologies des Témoins en 2011-2012 (n= 288)

Une ordonnance dite préventive est destinée à un patient non malade dans l'objectif d'une utilisation différée dans le temps. Ces préventions sont considérées comme la cause la plus fréquente de Témoins avec 18% des prescriptions.

En deuxième place est retrouvée l'iatrogénie. L'iatrogénie est l'ensemble des conséquences

néfastes d'un traitement médical sur l'état de santé d'un individu nécessitant alors l'arrêt du traitement ou la prescription d'un autre traitement pouvant contrer ces effets néfastes. Les personnes âgées sont beaucoup plus touchées du fait d'une consommation de médicaments plus importante que pour le reste de la population. Elle représente 16% des prescriptions.

Les prescriptions émises pour traiter des symptômes de nausées ou vomissements dans des situations autres qu'au cours d'un diagnostic de cas de GEA par le médecin prescripteur représentent 12,5% des situations.

L'antibiothérapie est la quatrième cause de prescription témoins avec 11,1%. Les antibiotiques déstabilisent la flore digestive entraînant fréquemment des diarrhées.

Les étiologies « autres » représentent 19% et regroupent notamment : toux glaireuse, stress, indigestion, étiologie inconnue...

E- Sensibilités et spécificités de l'algorithme InVS

La sensibilité et la spécificité de l'algorithme de l'InVS ont été déterminées à partir de l'échantillon 2011-2012.

Le tableau n°4 permet de calculer la sensibilité et la spécificité :

	Cas de GEA	Témoins	Total
GEA selon l'algorithme	400	89	489
Témoins selon l'algorithme	41	199	240
Total	441	288	729

Tableau 4 : Tableau de calcul de la sensibilité et la spécificité en 2011-2012

La sensibilité pour l'étude de 2011-2012 est calculée à 0,91 et la spécificité à 0,69.

Un test statistique, le chi-2, est réalisé afin de vérifier si la différence de sensibilité est significative.

L'hypothèse nulle (H0) est que la sensibilité de l'algorithme à détecter les cas de GEA n'a pas évolué de manière significative entre 2011 et 2012.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la sensibilité de l'algorithme en 2011 et en 2012.

Tableau de contingence :

	Cas de GEA 2011	Cas de GEA 2012	Total
GEA selon l'algorithme	108 (112.2)	400 (395.8)	508
Témoins selon l'algorithme	17 (12.8)	41 (45.2)	58
Total	125	441	566

Les nombres entre parenthèses dans le tableau sont les nombres de cas attendus Ne, ceux figurant sans parenthèse sont les nombres de cas observés No.

Tableau 5 : Tableau de contingence (sensibilité).

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = 1,96$$

$$\text{Khi2 (1 ddl, } \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

Au risque α de 5%, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. La capacité de l'algorithme à

détecter un cas de GEA n'est pas significativement différente entre les deux périodes étudiées. La sensibilité de l'indicateur ne varie donc pas significativement entre la période 2011 et la période 2012.

Un test statistique, le chi-2, est réalisé afin de vérifier si la différence de spécificité est significative.

L'hypothèse nulle (H0) est que la spécificité de l'algorithme à exclure les non cas de GEA n'a pas évolué de manière significative entre 2011 et 2012.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la spécificité de l'algorithme de 2011 et 2012.

Tableau de contingence :

	Témoins 2011	Témoins 2012	Total
GEA selon l'algorithme	11 (26.1)	89 (73.8)	100
Témoins selon l'algorithme	91 (75.8)	189 (214.1)	290
Total	102	288	390

Les nombres entre parenthèses dans le tableau sont les nombres de cas attendus Ne, ceux figurant sans parenthèse sont les nombres de cas observés No.

Tableau 6 : Tableau de contingence (spécificité).

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = 15,99$$

$$\text{Khi2 (1 ddl, } \alpha=5\%) = 3,84 < \chi^2$$

Au risque α de 5%, on rejette l'hypothèse nulle. La capacité de l'algorithme à détecter un témoin (ou exclure un non cas de GEA) est significativement différente entre les deux

périodes étudiées. La spécificité de l'indicateur est donc significativement différente entre la période 2011 et la période 2012.

F- Prescription des SRO :

Le principal danger et cause d'hospitalisation des enfants de 0 à 5 ans est la déshydratation. Les recommandations en vigueur sont en faveur de l'utilisation des SRO et non de l'utilisation des vaccins en prévention.

La figure n°35 présente l'utilisation des SRO chez les enfants de moins de 5 ans.

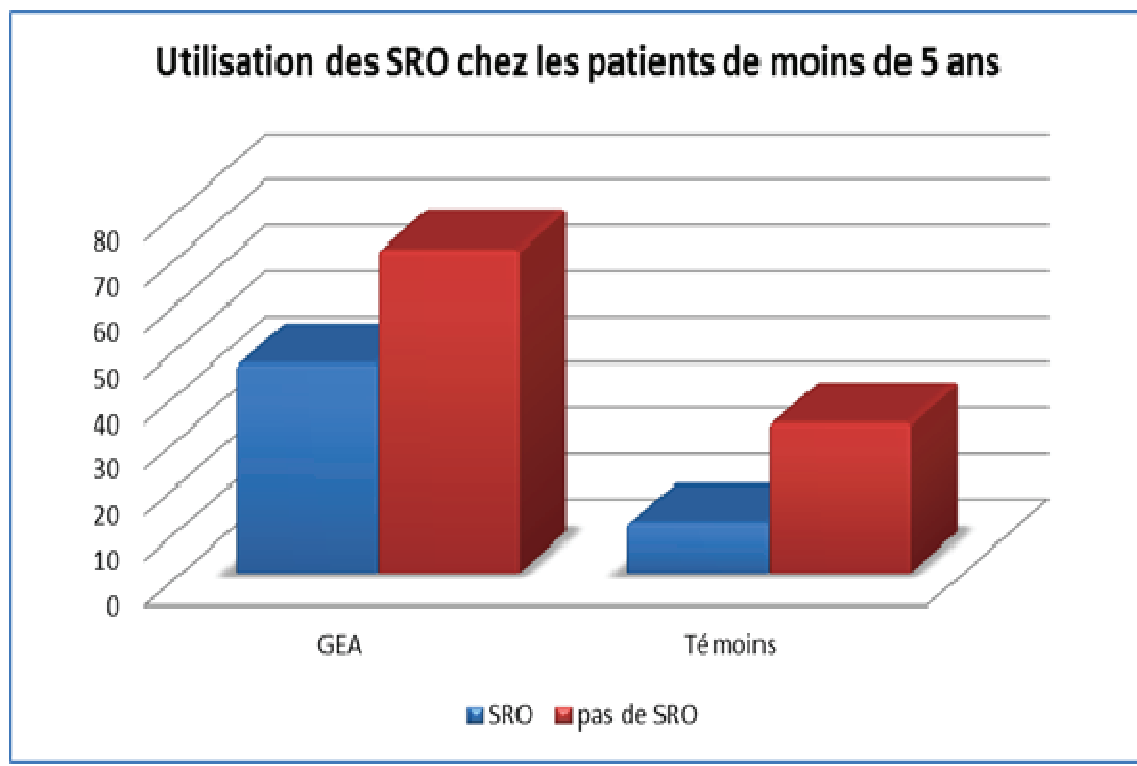


Figure 35 : Utilisation des SRO chez les enfants de 0 à 5 ans.

En 2011/2012, 57 ordonnances sur un total de 161 contenaient un SRO. Sur 117 cas de GEA seulement 46 se sont vus prescrire des SRO. Chez les moins de 2 ans, les SRO ont été prescrits pour 41 enfants sur 69 cas de GEA. Il apparaît que la prescription des SRO n'est pas systématique malgré les recommandations.

G - ETUDE PAR RAPPORT A L'UTILISATION DES VACCINS :

Analyse des prescriptions :

La récolte des ordonnances avec vaccin a été effectuée du 14 novembre 2011 jusqu'au 31 mai 2012 dans trois officines : à Bihorel, Bonsecours et Mont-Saint- Aignan.

	Rotarix®	RotaTeq®
Nombre de prescriptions	28	17
Nombre de patients	18	8

Tableau 7 : Nombre de prescriptions et de patients pour Rotarix® et RotaTeq®.

Le Rotarix® est environ deux fois plus prescrit que le RotaTeq® avec 28 prescriptions de Rotarix® pour 18 patients et 17 prescriptions de RotaTeq® pour 8 patients.

La figure n°33 présente le pourcentage de prescription en fonction de la spécialité du médecin.

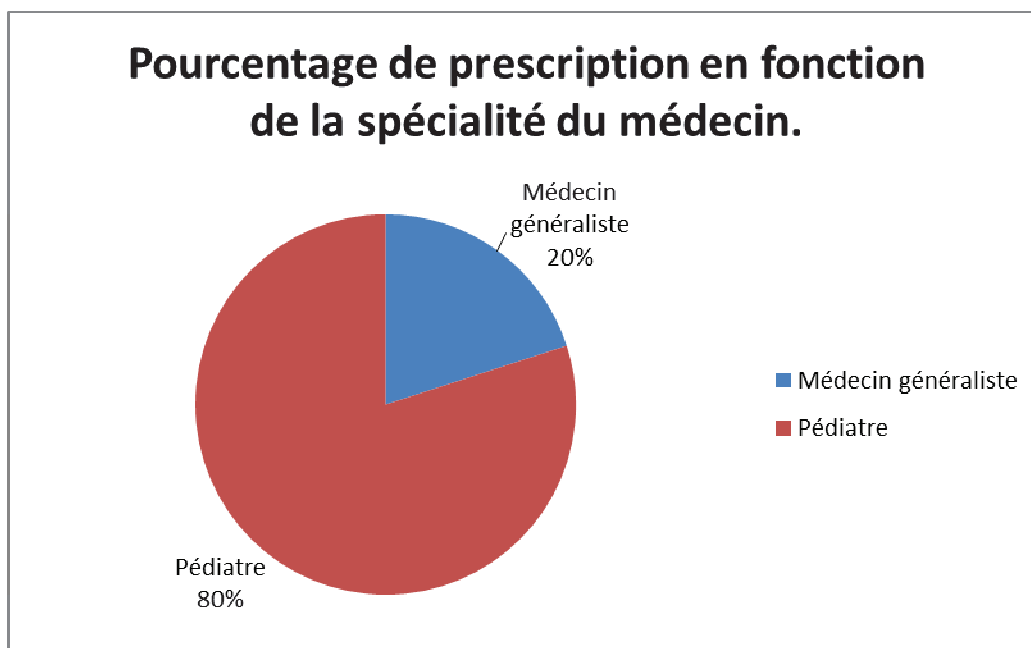


Figure 33 : Pourcentage de prescription en fonction de la spécialité du médecin.

Les vaccins sont majoritairement prescrits par des pédiatres avec 80% des ordonnances émanant par un pédiatre contre 20% pour les médecins généralistes.

Répartition des ordonnances en fonction de l'âge :

Les GEA à rotavirus sont très fréquentes chez les moins de 5 ans et notamment dans la tranche d'âge de 6 mois à 2 ans.

La figure 36 présente le nombre de cas de GEA et de témoins entre 0 et 5 ans.

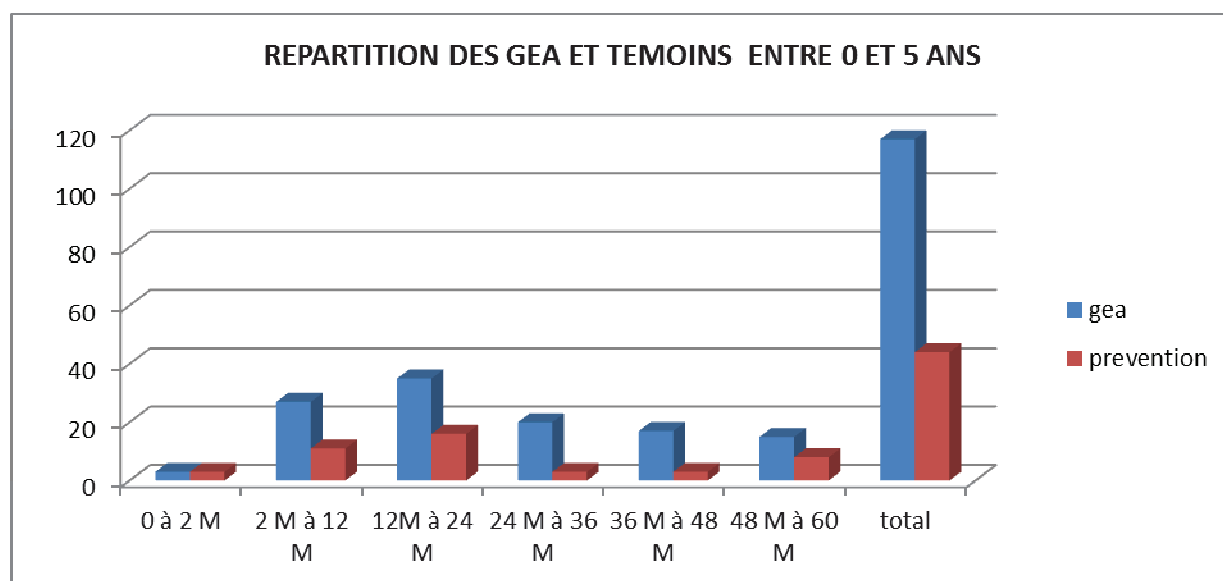


Figure 36 : Répartition des ordonnances GEA et témoins entre 0 et 5 ans durant la période de récolte.

Durant la période d'étude, 117 cas de GEA et 44 témoins chez les 0 à 5 ans ont été retrouvés. La tranche d'âge la plus touchée par les GEA est celle des 12 à 24 mois avec 30% puis celle des 2 à 12 mois avec 23%, les 24 à 36 mois avec 17 % suivis de près par les 36 à 48 mois avec 15% et les 48 à 60 mois avec 13%. La dernière tranche d'âge touchée est celle des 0 à 2 mois avec seulement 3%.

La figure n°37 présente le nombre de cas de GEA et de témoins entre 0 et 5 ans durant la période épidémique.

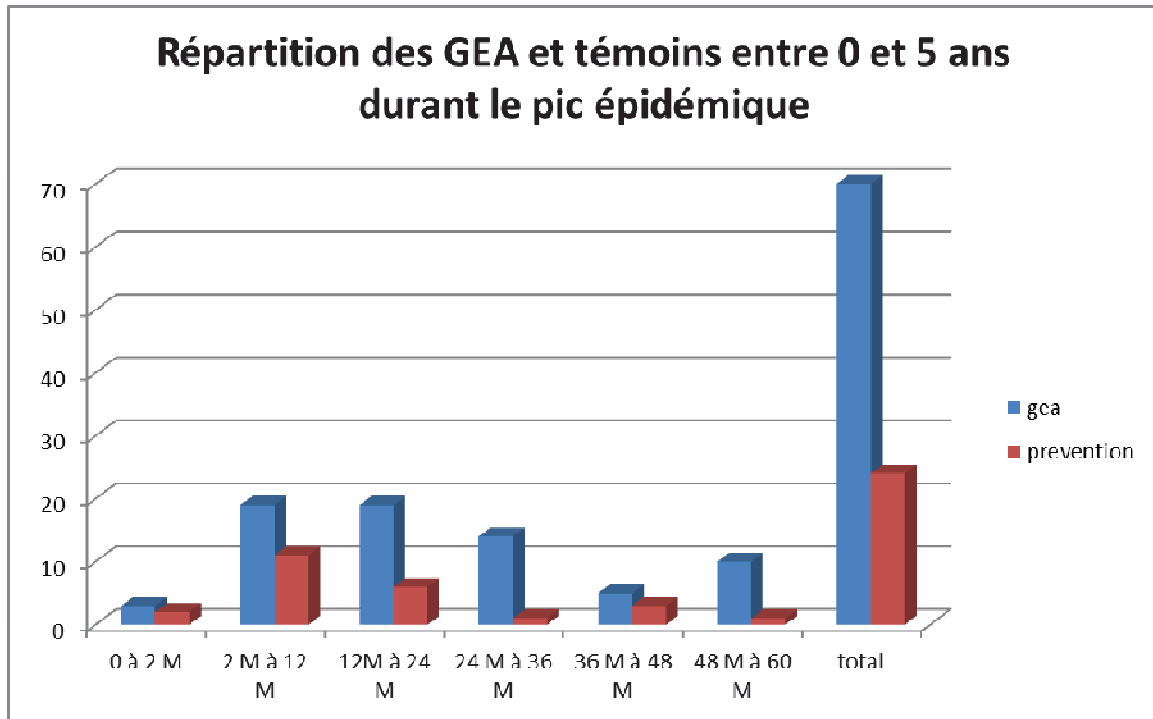


Figure 37 : Répartition des ordonnances GEA et témoins entre 0 et 5 ans durant le pic épidémique.

Durant le pic épidémique, 70 cas de GEA et 24 témoins pour la tranche d'âge des 0 à 5 ans sont retrouvés. Les tranches d'âge les plus touchées sont celles des 2-12 mois et des 12-24 mois avec chacune 19 cas. Puis, il y a la tranche d'âge des 24-36 mois avec 14 cas, suivi des 48-60 mois avec 10 cas et les 36-48 mois avec 5 cas. Les 0 à 2 mois sont les moins touchés avec 3 cas de GEA.

Etude d'impact d'une utilisation systématique du vaccin :

De nombreuses études [38] ont montré que le rotavirus est la principale cause de GEA chez les enfants de 5 ans. L'efficacité du vaccin durant la première année de vie atteint 100% (de 85 à 100%) (IC 95% : 84,7 ; 100) pour les scores de Vesikari ≥ 17 . Il peut donc être considéré que le vaccin protège à 100% les enfants de 0 à 5 ans durant l'épidémie hivernale à rotavirus. La sensibilité et la spécificité de l'indicateur ont été recalculées à partir de l'échantillon auquel les prescriptions des moins de 5 ans durant le pic épidémique ont été retirées.

Durant la période épidémique, 267 cas de GEA et 146 témoins ont été retrouvés. En retirant les enfants de moins de 5 ans, l'échantillon se composerait donc de 197 cas de GEA et 122 témoins.

	Cas de GEA	Cas de témoins	Total
GEA selon l'algorithme	177	40	217
Témoins selon l'algorithme	20	82	102
Total	197	122	319

Tableau 9 : Tableau de calcul de la sensibilité et la spécificité avec vaccination et durant le pic épidémique.

La sensibilité serait alors de 0,90 et la spécificité de 0,67 contre respectivement 0,89 et 0,62 actuellement (sensibilité et spécificité de la période épidémique).

La figure n°38 présente la différence de Sensibilité et de Spécificité en fonction de la vaccination anti-rotavirus durant le pic épidémique.

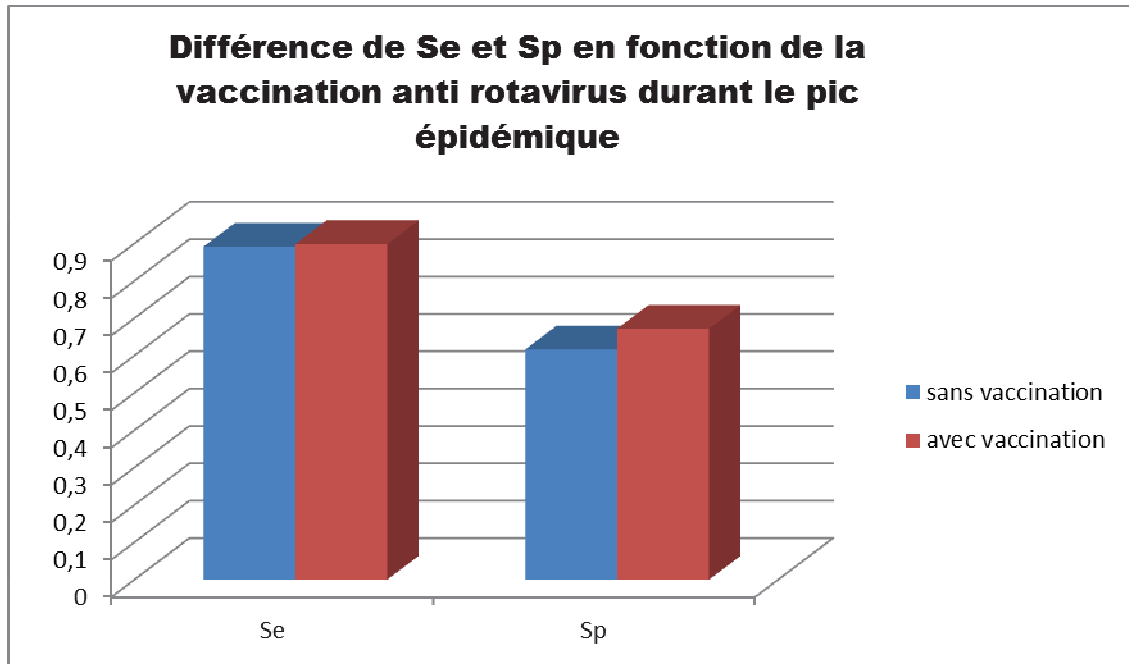


Figure 38 : Différence de Sensibilité et de Spécificité en fonction de la vaccination anti rotavirus durant le pic épidémique.

Un test statistique, le chi-2, est réalisé afin de vérifier si la différence de sensibilité est significative.

L'hypothèse nulle (H0) est que la sensibilité de l'algorithme à détecter les cas de GEA n'a pas évolué de manière significative selon une vaccination durant le pic épidémique.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la sensibilité de l'algorithme selon une vaccination durant le pic épidémique.

Tableau de contingence :

	Cas de GEA avec la vaccination durant le pic épidémique.	Cas de GEA sans la vaccination durant le pic épidémique.	Total
GEA selon l'algorithme	177 (176,2)	238 (238,8)	415
Témoins selon l'algorithme	20 (20,8)	29 (28,2)	49
Total	197	267	464

Les nombres entre parenthèses dans le tableau sont les nombres de cas attendus N_e , ceux figurant sans parenthèse sont les nombres de cas observés N_o .

Tableau 10 : Tableau de contingence (sensibilité).

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = 0,06.$$

$$\text{Khi2 (1 ddl, } \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

Au risque α de 5%, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. La capacité de l'indicateur à détecter un cas de GEA ne serait pas significativement influencée par une possible vaccination.

Un test statistique, le chi-2, est réalisé afin de vérifier si la différence de spécificité est significative.

L'hypothèse nulle (H_0) est que la spécificité de l'algorithme à exclure les non cas de GEA n'a pas évolué de manière significative selon une vaccination durant le pic épidémique.

L'hypothèse alternative (H_1) est qu'il existe une différence significative entre la spécificité de l'algorithme selon une vaccination durant le pic épidémique.

Tableau de contingence :

	Cas de témoins avec vaccination	Cas de témoins sans vaccination	Total
GEA selon l'algorithme	40 (43,7)	56 (52,3)	96
Témoins selon l'algorithme	82 (78,3)	90 (93,7)	172
Total	122	146	268

Les nombres entre parenthèses dans le tableau sont les nombres de cas attendus N_e , ceux figurant sans parenthèse sont les nombres de cas observés N_o .

Tableau 11 : Tableau de contingence (spécificité).

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = 0,90$$

$$\text{Khi2 (1 ddl, } \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

Au risque α de 5%, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. La capacité de l'algorithme à détecter un non cas de GEA (témoin) n'est pas significativement différente dans l'hypothèse d'une vaccination. La spécificité de l'indicateur ne varie donc pas significativement.

4). DISCUSSION :

L'enquête réalisée sur une période allant du 14 Novembre 2011 au 31 mai 2012, s'étendait sur quatre officines au profil distinct. Cette étude comportait deux objectifs. Le premier était de suivre l'indicateur de l'InVS au cours de la période 2011-2012. Le deuxième objectif était de préciser l'utilisation actuelle des vaccins anti-rotavirus et d'étudier l'impact possible de leur utilisation généralisée sur l'indicateur de l'InVS.

Pendant la durée de l'étude, 729 ordonnances dont 441 de GEA et 288 témoins ont été retrouvées. Les prescriptions concernant les GEA comportaient en moyenne 2,5 classes de médicaments contre 2,7 en 2011 et 2,04 en 2010. La hausse du nombre de classes thérapeutiques par ordonnance de GEA par rapport à 2010 peut s'expliquer par le fait que la collecte des ordonnances ait débuté plus tôt touchant ainsi toute la période épidémique. Concernant les témoins, la monothérapie reste largement majoritaire avec 58,3%.

Les classes thérapeutiques les plus utilisées pour les GEA étaient les mêmes que les années précédentes. Il s'agit des ralentisseurs du transit (75%), des antiémétiques (79%) et des spasmolytiques (55%). Ces trois classes prédominantes traitent ainsi les principaux symptômes des GEA, à savoir les selles liquides, et/ou les vomissements survenant au moins trois fois par jour pendant un à sept jours. Les antiseptiques intestinaux et les produits microbiens représentent respectivement 7 et 13 % des prescriptions malgré leur déremboursement.

L'analyse des prescriptions témoin montre une place importante de la pratique liée à la constitution de l'armoire à pharmacie familiale avec 18 % des ordonnances. Ce résultat montre que la population est sensible à l'impact sanitaire et économique des GEA, avec notamment le coût qu'une GEA peut engendrer avec une consultation chez le médecin généraliste ou pédiatre, un possible arrêt maladie voir même une hospitalisation (surtout chez les jeunes enfants). L'iatrogénie représente 16% des ordonnances témoins. En 2011, cette deuxième place était occupée par les différentes nausées autres que celles dues à une GEA avec 13,8% alors que l'iatrogénie représentait 9,3%. Ce changement peut s'expliquer par une proportion plus importante de personnes âgées due aux maisons de retraite. L'iatrogénie est susceptible d'être retrouvée chez les personnes poly médicamenteuses, ce qui est le cas chez la grande majorité des personnes âgées. Ceci explique cette proportion plus importante en 2012 de cette catégorie de témoins.

La gastro-entérite aiguë de l'enfant est une pathologie fréquente avec de possibles complications. Le principal agent responsable est le rotavirus. Les principales recommandations concernant la vaccination anti-rotavirus divergent selon les sociétés savantes. Cependant, cette vaccination n'est pas réalisée systématiquement et n'est pas prise en charge. L'utilisation des solutés de réhydratation orale (SRO) reste la meilleure prévention des complications de la diarrhée aiguë. Les SRO sont destinés à assurer par voie orale la compensation des pertes en eau et électrolytes consécutives aux diarrhées et GEA infantiles [43]. Les données 2011-2012 montrent que sur 117 cas de GEA chez les patients âgés de moins de 5 ans, seulement 46 se sont vus prescrire des SRO. Parmi ces 117 cas, 69 concernent des enfants de moins de 2 ans. Il s'agit d'une tranche d'âge plus sensible et fragile. Pour cette tranche d'âge 41 sur 69 se sont vus prescrire des solutés de réhydratation. Les SRO ne sont donc pas toujours prescrits spontanément montrant ainsi le « faible » impact des recommandations de la société Française de Pédiatrie qui préconise d'associer systématiquement un SRO chez tout nourrisson débutant une diarrhée aiguë [43].

La société Française de Pédiatrie préconise également l'utilisation des vaccins contre les GEA à rotavirus chez les nourrissons. Durant la période de l'étude, 28 prescriptions de Rotarix® et 17 de RotaTeq® ont été retrouvées.

La prescription de Rotarix® est largement prédominante par rapport à RotaTeq®, avec 70% des patients sous Rotarix® contre 30% pour RotaTeq®. Ceci s'explique principalement par le schéma vaccinal du Rotarix® comportant 2 doses contre 3 pour le RotaTeq®, constituant ainsi un gain de temps pour les familles et un gain d'argent (environ 27 euros de moins pour le Rotarix® et une consultation en moins chez le médecin).

La spécialité des médecins influence la prescription de ces vaccins. Les pédiatres sont plus enclins à proposer une vaccination que les médecins généralistes (11 pédiatres pour 3 médecins généralistes). La spécialisation pédiatrique, le vécu des pédiatres vis-à-vis des GEA et le manque de temps des médecins généralistes lors d'une consultation peuvent en être la cause.

Dans l'hypothèse d'une vaccination systématique, l'indicateur aurait une sensibilité quasiment identique à la sensibilité actuelle avec une différence seulement de 1%.

Cependant, la spécificité augmenterait de 0,62 à 0,67 montrant ainsi un impact des ordonnances témoins des moins de 5 ans sur l'indicateur. Durant la période épidémique, sur

146 témoins, 24 ordonnances appartenait aux enfants de moins de 5 ans. Parmi ces 146 ordonnances, 56 ont été perçues comme des GEA par l'algorithme dont 17 pour les moins de 5 ans. Lors du pic épidémique, 30% des faux positifs appartenait à la catégorie des enfants de 0 à 5 ans. Sachant que l'hypothèse amène à retirer toutes les ordonnances des moins de 5 ans, 30% des faux positifs sont alors retirés améliorant ainsi la spécificité de l'algorithme. Les étiologies principalement retrouvées pour ces faux positifs sont l'armoire à pharmacie et les nausées/vomissements autres que ceux induits par une GEA.

V. CONCLUSION

Le rotavirus est le principal responsable des gastro-entérites aiguës (GEA) chez les nourrissons et les jeunes enfants. Ces infections entraînent un recours important au système de soins avec notamment les consultations de ville et les hospitalisations. Au cours de notre étude, sur 441 cas de GEA, 117 concernent les enfants de 0 à 5 ans, soit 26,5%. Cette tranche d'âge est la plus touchée par les GEA avec notamment les 0 à 2 ans qui sont particulièrement sensibles à une déshydratation.

Deux vaccins vivants atténués, s'administrant par voie orale, sont disponibles sur le marché : Rotarix® et RotaTeq®. Les études cliniques ont montré qu'ils étaient efficaces contre les GEA à rotavirus (efficacité estimée à 85-100%) permettant ainsi de diminuer les hospitalisations dans les pays qui ont mis en place cette vaccination.

Cependant, par rapport à la prise en charge actuelle, une vaccination par le vaccin pentavalent apparaît peu 'coût-efficace' et une vaccination par le vaccin monovalent à la limite du seuil proposé par l'OMS.

C'est pourquoi tant que les prix de ces vaccins ne baisseront pas, cette vaccination ne sera pas recommandée ni remboursée et seuls les Solutés Orales de Réhydratation seront préconisés.

Néanmoins, il a été constaté que les pédiatres sont plus en faveur de l'utilisation de ces deux vaccins en accord avec la famille et selon le terrain de l'enfant.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ouvrages et articles :

- [1] Van Cauteren, étude InVS 2011, épidémiol. Infect. 2011
- [3] Avis du CSHPF, relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois, 28 mai 2010
- [6] F. Bounoure, P. Beaudeau, D. Mouly, M. Skiba, M. Lahiani-Skiba. Syndromic surveillance of acute gastroenteritis based on drug consumption, *Epidemiol. Infect.*, Page 1 of 8. Cambridge University Press 2010 doi:10.1017/S095026881000261X
- [9] Cire Normandie. Point épidémiologique n°3 du 24/05/12
- [10] D. Carré. Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. Étiologies. *EMC-Chirurgie 1* (2004) 493–532
- [11] S. Alain, F. Denis. Épidémiologie des diarrhées infectieuses en France et en Europe, *Archives de pédiatrie* 2007, 14, 132-134
- [12] M. Lorrot, F. Bon, K. Balay, E. Marc, F. Moulin, P. Lebon, P. Pothier, D. Gendrel. Rotavirus : quels géotypes en France et dans le monde? *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 838–840
- [13] M. Soriano-Gabarro, J. Mrukowicz, T. Vesikari, et al. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25 (1 suppl):S7–11
- [14] F. Huet, M. Chouchane, C. Cremillieux. Etude épidémiologique prospective de la gastroentérite à rotavirus en Europe, (étude REVEAL). 2008
- [15] Gorrel RJ al. Homotypic and hétérotypic serum neutralizing antibody Response to rotavirus proteins following natural primary infection and reinfection in children *J Med Virol* 1999
- [16] Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman, N Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries : A Review of the Epidemiology, Severity and Economic Burden of Hospital-Acquired Rotavirus Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006. Suppl. 25: S12-S21.

- [18] M. Farthing, G. Lindberg, P. Dite, I. Khalif, E. Salazar-Lindo, B.S. Ramakrishna, K. Goh, A.Thomson, A.G. Khan. Recommandations pratiques de L'Organisation Mondiale deGastroentérologie : Diarrhée aiguë. Mars 2008
- [20] Martinot A. Le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson : des pratiques encore trop éloignées des recommandations, Archives de pédiatrie 2004, 11, 895-897
- [26] Li L. et al. Multiple diverse circoviruses infect farm animals and are commonly found in human and chimpanzee feces.JVirol.2010, 84(4): 1674-1682
- [28] Avis du Haut Conseil de la Santé publique relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. Avis produit par la commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations Séance du 28 mai 2010 : BEH 10-11/22 mars 2011
- [29] MMWR. Reduction in rotavirus after vaccine introduction-United States, 2000-2009. Morb Mortal Wkly Rep.2009 ; 58(41): 1146-1149
- [30] MMWR. Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity - United States, November 2007-May 2008. Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57: 1-4
- [31] Lambert SB et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. Med J Aust 2009; 191: 157-60
- [32] Paulke-Korinek M.et al. the efect of a notianl vaccination program on the incidence of rotavirus-gastroenteritis associated hospitalisations in Austria. ESPID 2009. Abstract P607. Ped Inf Dis J.2009; 28(6)
- [33] Hanquet G et al. Rotavirus vaccines: Impact on disease trends in Belgium. ESPID 2009. Abstract O25. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28(6)
- [34] Gagneur A et al. Impact d'une campagne de vaccination des nourrissons sur les hospitalisations pour gastro-entérite aiguës à rotavirus : étude prospective sur la communauté urbaine de Brest. Étude IVANHOE. RICAI 2009. Communication 32-60.
- [35] Facteurs décisionnels de la vaccination Anti-Rotavirus : thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine par Julien Rolland Université Paris Val-De-Marne, Faculté de Médecine de Créteil
- [37] Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children; use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis 1990;22(3):259-67

[38] H Mellies, PY Boelle, S Baron, et al. Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France. BEH 2005 ; 25 : 175-6

[39] Petit A. Utilisation des médicaments pour un suivi épidémiologique des gastro-entérites aiguës chez les enfants de moins de cinq ans, 2005, Thèse d'exercice Pharmacie –Rouen

[43] Turck D., Prévention et traitement de la diarrhée aiguë du nourrisson. Arch Pediatr. 2007 ; 14 :1375-8

Documents sur Internet :

[2] Site Internet de l'Institut de veille Sanitaire, www.invs.sante.fr (2)

[4] Cortese MM and Parashan UD. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis among Infants and children Recommendations of the advisory Committee on immunization practice (ACIP) : MMWR.2009; 58(RR-2): 1-25.<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5802.pdf>

[5] Avis du CSHPF, section des maladies transmissibles, 22 septembre et 5 décembre 2006 : http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_220906_rotavirus.pdf

[7] Site Internet de la Société Nationale Française de Gastroentérologie, www.snfge.asso.fr

[8] Site Internet du réseau Sentinelles, www.sentiweb.org

[17] Site Internet de l'Organisation Mondiale de la Santé, www.who.int/fr

[21] Site Internet Thériaque, www.theriaque.org

[22] Site Internet de la Haute Autorité de Santé, www.has-sante.fr

[23] Site Internet du Ministère de la Santé et de la solidarité, www.sante.gouv.fr

[24] Cours histoire de la vaccination, définition de la vaccinologie et classification des vaccins. Module 01 vaccinologie générale : site éditeur Mère-enfant projet international d'aide aux pays du sud : <http://www.chu-rouen.fr/ssf/then/vaccination.html>

[25] Monographie de produit Rotarix® : vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué ; suspension orale ; agent d'immunisation active : www.gsk.ca/french/docs-pdf/product.../Rotarix®.pdf

[27] Monographie de produit RotaTeq® : vaccin pentavalent oral à virus vivant contre la gastro-entérite à rotavirus : www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/RotaTeq®-PM_F.pdf

[36] Institut de veille Sanitaire-Efficacité et coût-efficacité de la vaccination contre le

rotavirus en France-Janvier 2007 :

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/rapport_rotavirus/index.html

[40] Nombre d'habitants par commune : <http://www.toutes-les-villes.com/>

[41] Taux de chômage : <http://www.journaldunet.com/management/ville> (source : Insee)

[42] Niveau de vie et revenu moyen par ménages : <http://www.salairemoyen.com/>

Autres :

[19] Vidal Recos

Nom – Prénom de l'étudiant : Lahure Alice.

Nom du Président du Jury : Docteur Malika Skiba

Date de soutenance de la thèse : le Lundi 31 Octobre 2012

Mention :

VU, le Président de Jury,

**VU, le directeur de la Section pharmacie-Rouen
de l'U.F.R. Médecine – Pharmacie de ROUEN**

VII RESUME

Le rotavirus est l'agent pathogène responsable de nombreuses épidémies de GEA chez les enfants âgés de 0 à 5 ans et notamment chez les 0 à 2 ans qui y sont particulièrement sensibles.

Deux vaccins anti rotavirus sont actuellement commercialisés et ne sont pas remboursés : Rotarix® et RotaTeq®.

L'objectif de cette thèse est de préciser l'utilisation actuelle des vaccins anti rotavirus et d'étudier l'impact possible de leur utilisation généralisée sur l'indicateur de l'InVS de détection des cas de GEA.

Une enquête en officine a permis le recueil de 729 ordonnances contenant au moins un médicament « cible » de la gastro-entérite avec 441 prescriptions correspondant à une gastro-entérite aiguë et 288 à des prescriptions témoins.

Au cours de cette étude, 28 prescriptions de Rotarix® et 17 de RotaTeq® ont également été retrouvées. Ces prescriptions émanaient principalement de pédiatres.

L'étude de l'impact de la vaccination a été faite en partant de l'hypothèse que l'efficacité du vaccin permet de considérer une protection à 100% des enfants de 0 à 5 ans durant l'épidémie hivernale à rotavirus. Il en ressort qu'il n'y a pas de réel changement au niveau de l'indicateur de l'InVS en ce qui concerne la sensibilité (0,90 contre 0,89 actuellement), la spécificité augmente légèrement passant de 0,62 à 0,67.

Actuellement, les recommandations sont à l'utilisation des SRO. Cependant, lors de cette étude, sur 117 cas de GEA chez les moins de 5 ans seulement 46 enfants se sont vus prescrire un SRO montrant ainsi le « faible » impact de ces recommandations.

MOTS CLES

Gastro-entérite

Rotavirus

Enfants

RotaTeq®

Médicament

Rotarix®