

Bénéfices sanitaires de la vaccination contre le rotavirus chez les enfants en Palestine

Résultats de l'analyse d'impact d'un vaccin



La vaccination antirotavirus en Palestine a considérablement fait diminuer la charge de morbidité que représente la diarrhée chez les enfants, et ses bénéfices ont été renforcés par un changement de vaccin.

Avant l'introduction du vaccin, le rotavirus représentait une charge importante pour la santé publique dans le territoire de Gaza et en Cisjordanie. En 2016, le ministère palestinien de la Santé (MdS) a intégré le vaccin antirotavirus ROTARIX® dans son programme de vaccination de routine. En collaboration avec la Rostropovich-Vishnevskaya Foundation (RVF), organisation internationale de développement et de recherche œuvrant pour le bien-être des enfants, le MdS palestinien a pu démontrer l'effet sanitaire considérable de ce programme de vaccination infantile, en analysant les données de surveillance antérieures à l'introduction du ROTARIX et au cours des deux années suivantes¹.

En 2018, le MdS palestinien a décidé d'opter pour le ROTAVAC®, vaccin antirotavirus plus abordable fabriqué en Inde et préqualifié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). PATH a réalisé avec la fondation RVF et le MdS une analyse économique dont les résultats ont confirmé que si les deux vaccins étaient rentables, l'adoption du ROTAVAC a permis au MdS de réduire les coûts². En partant des travaux de surveillance précédents, PATH a également collaboré avec eux pour continuer à évaluer les indicateurs de santé pendant deux années supplémentaires après le passage au vaccin ROTAVAC. Objectif : s'assurer que le programme de vaccination contre le rotavirus continuait à avoir des effets bénéfiques sur la santé.

Les résultats de cette analyse d'impact sont indiscutables : le programme de vaccination contre le rotavirus a permis de réduire considérablement la charge de morbidité que représentait le rotavirus en Palestine. Ces résultats montrent également que les bénéfices de la vaccination ont perduré lors du passage du ROTARIX au ROTAVAC, confirmant ainsi que les deux vaccins se valent en matière d'efficacité et d'innocuité. (Un article est en cours de rédaction avant d'être envoyé à une revue scientifique avec comité de lecture)

CONTEXTE

Le rotavirus est responsable d'environ un tiers de la mortalité infantile due à la diarrhée dans le monde. Le nombre de décès imputables au rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans est estimé à 151 514 en 2019³. Chaque année, des millions d'enfants qui le contractent doivent par ailleurs être traités à domicile et/ou hospitalisés, ce qui pèse lourdement sur le budget des familles et des communautés. Pour éviter les décès liés à la déshydratation, il est nécessaire d'administrer en urgence des liquides en intraveineuse ou des solutions orales de réhydratation aux jeunes enfants atteints de diarrhée grave due au rotavirus. Dans beaucoup de pays à revenu faible ou intermédiaire, l'accès à ce type de soins urgents peut être difficile. C'est pourquoi la vaccination antirotavirus est essentielle pour sauver des enfants dans le monde entier.

L'OMS recommande d'intégrer le vaccin antirotavirus dans tous les programmes nationaux de vaccination⁴. À ce jour, plus de 100 pays l'ont fait⁵, et ils sont nombreux à avoir ensuite observé un déclin rapide et net des hospitalisations et des décès pour cause de diarrhée⁶.

Suivre l'évolution des maladies propres au rotavirus et des maladies diarrhéiques s'est avéré déterminant pour documenter l'impact de la vaccination contre le rotavirus dans un grand nombre de pays. Entre 2010⁷ et 2015⁸, le rotavirus a été responsable jusqu'à 45 % des hospitalisations pour cause de diarrhée dans la région de la Méditerranée orientale. Pour faire face à cette situation, près de deux tiers des pays de cette partie du monde ont intégré le vaccin contre le rotavirus dans leurs programmes nationaux de vaccination⁹.

Avant l'introduction de ce vaccin, 23 % des cas de diarrhée chez les enfants de la bande de Gaza et de Cisjordanie concernaient des enfants de moins de six mois, soit la proportion la plus élevée de toutes les tranches d'âge¹⁰. Au

cours de l'année qui a suivi l'introduction du ROTARIX en 2016, le programme de vaccination antirotavirus a permis d'atteindre un taux de couverture vaccinale de 97 % chez les nourrissons remplissant les conditions d'âge. Deux ans plus tard, la fondation RVF a mené une étude sur l'impact du programme de vaccination chez les enfants de moins de cinq ans. Les résultats ont montré une diminution de 27 % des cas de diarrhée en consultation externe dans le territoire de Gaza. En Cisjordanie, la surveillance effectuée dans un grand hôpital pour enfants a permis d'observer une diminution de 65 % de la prévalence du rotavirus chez les enfants atteints de gastroentérite aiguë hospitalisés et venus en consultation.

De plus, la vaccination antirotavirus s'est accompagnée d'un risque légèrement accru d'invagination intestinale dans certaines régions, principalement dans les pays à revenu intermédiaire et élevé. Ce critère n'a jamais été évalué auparavant en Palestine. Si aucun lien n'a été établi entre le ROTAVAC et l'invagination intestinale lors du développement du vaccin¹¹ ou de la période de surveillance après sa mise sur le marché en Inde¹², il est important de contrôler ce problème de sécurité, car l'utilisation du vaccin se déploie à l'échelle mondiale.

MÉTHODES

PATH, la fondation RVF et le MdS palestinien ont réalisé une analyse d'impact sur la santé publique concernant la transition vers le vaccin antirotavirus ROTAVAC, en se basant sur les données de surveillance existantes dans le territoire de Gaza et en Cisjordanie.

Dans la bande de Gaza, les soins pédiatriques ambulatoires sont assurés par un réseau composé de 22 cliniques dirigées par l'Office de secours et de travaux des Nations Unies pour les réfugiés de Palestine dans le Proche-Orient (United Nations Relief and Works Agency for Palestinian Refugees in the Near East - UNRWA) et de 28 cliniques administrées par le MdS palestinien. Ces deux systèmes collectent des données de surveillance sur les cas de diarrhée, toutes causes confondues. La présente évaluation a fait appel aux données de l'UNRWA et du MdS.

En Cisjordanie, le Caritas Baby Hospital effectue les analyses en laboratoire des agents pathogènes entériques, y compris le rotavirus, retrouvés chez tous les enfants souffrant de gastroentérite aiguë. Près de deux tiers des échantillons de selles testés proviennent d'enfants hospitalisés, et le reste, d'enfants en consultation externe. Pour cette analyse, les données collectées concernaient la prévalence des infections à rotavirus parmi tous les cas de diarrhée touchant des enfants de moins de cinq ans en consultation externe ou hospitalisés.

Afin d'évaluer le risque potentiel d'invagination intestinale associée au vaccin antirotavirus en Palestine, les collaborateurs ont suivi les cas dans deux hôpitaux en 2019

et en 2020. Le Caritas Baby Hospital de Bethléem est le plus grand hôpital pédiatrique des régions sud de la Cisjordanie, tandis que l'Al Shifa Hospital de la ville de Gaza est le seul établissement proposant des services de chirurgie aux enfants vivant dans la bande de Gaza. La présente analyse inclut l'examen de ces données.

Ces données de surveillance des cas de diarrhée toutes causes confondues et de diarrhée due au rotavirus ont permis d'évaluer l'impact de l'introduction du vaccin sur l'occurrence de maladies et sur la proportion de diarrhées positives au rotavirus, respectivement. Afin d'évaluer séparément les effets de chacun des vaccins, les modèles des données de surveillance ont comparé trois périodes : avant l'introduction du vaccin (avant mai 2016), le ROTARIX (de mai 2016 à septembre 2018) et le ROTAVAC (d'octobre 2018 à mars 2020). Ils ont également comparé les périodes précédant (avant mai 2016) et suivant (de mai 2016 à mars 2020) immédiatement l'introduction du vaccin pour mesurer l'impact global des deux vaccins.

Enfin, l'équipe a aussi exécuté les modèles sur les données d'avril à décembre 2020 dans le but de déterminer d'éventuelles perturbations liées au début de la pandémie de COVID-19.

RÉSULTATS

Cette analyse a permis d'évaluer l'impact de l'introduction du ROTARIX, puis du passage au ROTAVAC dans le programme de vaccination palestinien. Dans l'ensemble, les deux vaccins ont entraîné une diminution significative de la prévalence du rotavirus et des diarrhées toutes causes confondues sans aucun problème de sécurité.

Dans la bande de Gaza, les cas de diarrhées chez les patients en soins ambulatoires ont considérablement chuté après l'introduction du ROTARIX et sont restés à des niveaux très bas après le passage au ROTAVAC. Les bénéfices de la vaccination sur la santé se sont donc confirmés. En Cisjordanie, l'introduction du ROTARIX a également entraîné une diminution spectaculaire de la proportion de diarrhées positives au rotavirus, qui s'est ensuite maintenue avec le passage au ROTAVAC.

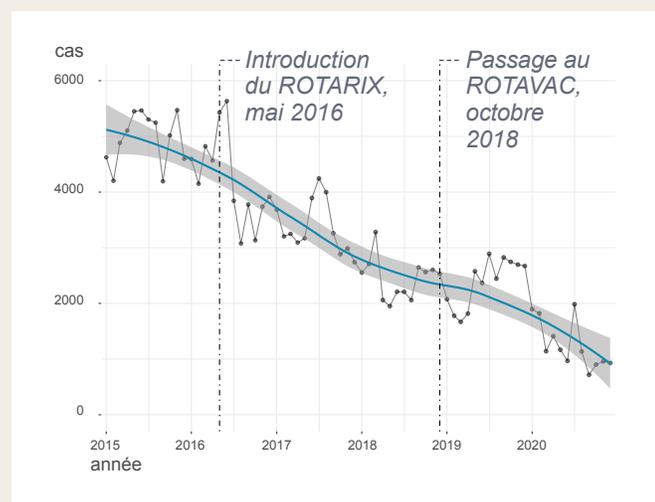
Surveillance dans le territoire de Gaza

Durant la période qui a précédé l'introduction, les cliniques de jour des deux réseaux de la bande de Gaza (UNRWA et MdS) ont enregistré une moyenne de 4 890 cas de diarrhée par mois. Après l'introduction du vaccin antirotavirus en mai 2016, on a observé dans le territoire une diminution des cas de 22 % par an sur la période ROTARIX et une diminution de 3 % supplémentaires pendant la période ROTAVAC. Comme le montre la figure 1, ces deux diminutions se superposent à un cycle saisonnier distinct, avec des pics durant les mois d'été.

Si l'on additionne les deux périodes (ROTARIX et ROTAVAC), on constate une diminution totale de 54 % des cas de diarrhée toutes causes confondues par rapport à la période précédant l'introduction du vaccin.

L'analyse complète n'incluait que les données allant jusqu'au mois de mars 2020, mais l'analyse de suivi intégrant les données d'avril à décembre 2020 a montré que le nombre de cas de diarrhée a continué à baisser avec le ROTAVAC. Toutefois, des travaux en cours doivent permettre de comprendre parfaitement l'impact des perturbations liées à la pandémie de COVID-19 sur les soins de santé dans ce territoire.

Figure 1. Cas de diarrhée toutes causes confondues par mois et par année à Gaza, de janvier 2015 à décembre 2020.



Ces taux continuent à baisser après l'ajout des données d'avril à décembre 2020. Comme pour l'évaluation menée dans la bande de Gaza, des travaux en cours doivent permettre de comprendre parfaitement l'impact des perturbations liées à la pandémie de COVID-19 sur les soins de santé en Cisjordanie.

Le caractère saisonnier des infections au rotavirus a également été observé en Cisjordanie, mais avec des pics pendant les mois d'hiver, alors que dans le territoire de Gaza, les pics de diarrhée toutes causes confondues ont été enregistrés au cours des mois d'été.

Tout comme les variations de la charge de morbidité liée au rotavirus constatées selon la tranche d'âge, des différences sensibles concernant l'impact du vaccin par âge ont également été observées. Après l'introduction du vaccin, une diminution des cas de rotavirus a été enregistrée chez tous les enfants de moins de cinq ans, mais la plus forte baisse a concerné les 6-11 mois (tranche d'âge la plus susceptible de contracter le rotavirus ciblée par la vaccination) en 2017. Cette diminution s'est poursuivie au cours des années suivantes et s'est accompagnée d'un impact accru chez les 12-23 mois en 2018, signe de la protection conférée aux enfants vaccinés deux ans plus tôt. Une diminution plus faible (mais néanmoins significative) des cas de rotavirus chez les enfants de plus de 24 mois ne remplissant pas les conditions de vaccination lors des premières années du programme témoigne peut-être d'une protection indirecte (ou « collective »), car la circulation du virus dans la population a ralenti.

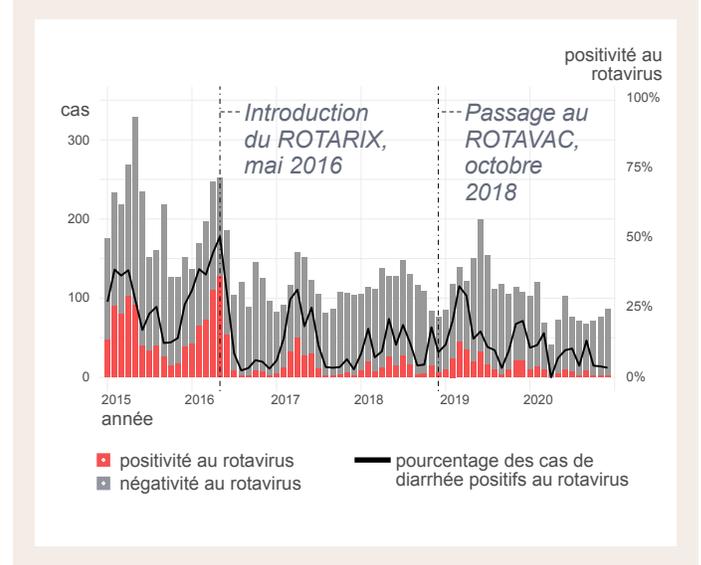
Surveillance en Cisjordanie

Les données de l'établissement cisjordanien Caritas Baby Hospital ont montré une diminution du nombre mensuel moyen de cas de diarrhée (positive au rotavirus et toutes causes confondues) après l'introduction du vaccin, ainsi qu'une baisse de la proportion des cas de diarrhée positive au virus. La figure 2 illustre la diminution des cas de diarrhée positive et négative au rotavirus par mois, après l'introduction de chaque vaccin.

Les taux de positivité au rotavirus ont baissé en moyenne de 30 % de tous les cas de diarrhée (200 cas de rotavirus par mois) au cours de la période précédant l'arrivée du vaccin à 12 % de tous les cas de diarrhée (115 cas de rotavirus par mois) après l'introduction du ROTARIX. Cela se traduit par une réduction de 64 % des taux de positivité au rotavirus après l'introduction du ROTARIX.

Si l'on additionne les deux périodes (ROTARIX et ROTAVAC), on obtient une diminution totale de 69 % de positivité au rotavirus par rapport à la période précédant l'introduction du vaccin.

Figure 2. Cas de diarrhée positifs et négatifs au rotavirus chez des patients externes et hospitalisés par mois et par an au Caritas Baby Hospital, Cisjordanie, de janvier 2015 à décembre 2020.



Invagination intestinale

La surveillance des invaginations intestinales a révélé un petit nombre de cas. Dans le territoire de Gaza, 42 cas d'invagination intestinale chez des nourrissons de moins de 12 mois ont été confirmés entre les mois de novembre 2018 et juin 2020. En Cisjordanie, 53 cas présumés de la même affection chez des nourrissons ont été signalés au Caritas Baby Hospital de 2015 à 2019. Aucun de ces cas n'est apparu pendant la période à haut risque potentiel de 21 jours suivant la première administration du vaccin antirotavirus, ce qui a confirmé qu'il n'existait aucun lien de causalité entre l'invagination intestinale et la vaccination contre le rotavirus.

CONCLUSIONS ET IMPLICATIONS POUR D'AUTRES PAYS

Entre 2016 et 2020, la vaccination antirotavirus a entraîné une diminution de 54 % des cas de diarrhée toutes causes confondues dans le territoire de Gaza et de 69 % du taux de positivité au rotavirus en Cisjordanie. Ces bénéfices se sont poursuivis après le changement de vaccin.

Cette analyse d'impact regroupait deux axes de surveillance : le suivi des cas cliniques de diarrhée toutes causes confondues et le suivi des diarrhées dues au rotavirus. Ces axes concernaient deux populations totalement distinctes dans la bande de Gaza et en Cisjordanie, avec des déplacements

Références

1. Rennett WP, Hindiyeh M, Abu-Awwad FM, et al. Introducing rotavirus vaccine to the Palestinian territories: the role of public-private partnerships. *Journal of Public Health*. 2019;41(1):e78-83.
2. Debellut F, Jaber S, Bouzaya Y, et al. Introduction of rotavirus vaccination in Palestine: An evaluation of the costs, impact, and cost-effectiveness of ROTARIX and ROTAVAC. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228506.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool. Accessible sur <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
4. Organisation mondiale de la Santé. Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins antirotavirus - janvier 2013. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2013;88(5):49-64.
5. International Vaccine Access Center. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub—Current vaccine introduction status. Accessible sur <https://view-hub.org>. Consulté le 16 février 2021.
6. Patel MM, Parashar US, eds. Real World Impact of Rotavirus Vaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;30(1).
7. Malek MA, Teleb N, Abu-Elyazeed R, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in countries in the Eastern Mediterranean Region. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(S1):S12-22.
8. Zaraket H, Charide R, Kreidieh K, et al. Update on the epidemiology of rotavirus in the Middle East and North Africa. *Vaccine*. 2017;35(45):6047-58.
9. Site Web de la Rotavirus Organization of Technical Allies (ROTA). Global introduction status. Accessible sur <https://preventrotavirus.org/vaccine-introduction/global-introduction-status/>. Consulté le 16 février 2021.
10. Palestine. Population, housing and establishment census. Ramallah: Palestinian Central Bureau of Statistics; 2010. Palestinian Central Bureau of Statistics; pp. 138-9.
11. John J, Kawade A, Rongsan-Chandola T, et al. Active surveillance for intussusception in a phase III efficacy trial of an oral monovalent rotavirus vaccine in India. *Vaccine*. 2014;32(S1):A104-9.
12. Reddy SN, Nair NP, Tate JE, et al. Intussusception after rotavirus vaccine introduction in India. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(20):1932-1940.

minimaux d'un territoire à l'autre. Malgré ces différences, les deux ensembles de données fournissent des indications complémentaires sur l'impact du vaccin antirotavirus en Palestine, l'une en matière d'échelle et l'autre en termes de spécificité.

La surveillance par l'UNRWA et le MdS des diarrhées toutes causes confondues à Gaza donne une solide indication de l'impact du programme de vaccination sur la charge que représente le rotavirus chez les enfants. Pratiquée avantageusement depuis plusieurs années, la surveillance effectuée en Cisjordanie donne des informations plus ciblées sur la maladie liée au virus. Les deux évaluations montrent clairement que le programme de vaccination antirotavirus a joué un rôle capital dans la réduction de la charge de morbidité liée au rotavirus chez les enfants en Palestine. De plus, lorsque le ROTARIX a été remplacé par le ROTAVAC, les bénéfices sanitaires incontestables du programme de vaccination antirotavirus se sont poursuivis, sans aucun effet indésirable sur la protection pendant ou après la transition.

Tous les vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS contribuent à réduire de manière significative la charge de morbidité de la diarrhée due au rotavirus chez les tout-petits. En étudiant différents critères, comme le coût, les exigences de la chaîne du froid et le nombre de doses requises, les décideurs seront plus à même de déterminer le meilleur vaccin pour leur pays.

RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES



Site Web de PATH
www.path.org



PATH's Defeat Diarrheal Disease (DefeatDD) Initiative
www.DefeatDD.org



Rostropovich-Vishnevskaya Foundation
www.rostropovich.org



Ministère de la Santé palestinien
www.moh.gov.ps/portal/en/



Rotavirus Organization of Technical Allies (ROTA): Vaccine Evidence
preventrotavirus.org/vaccine-evidence/