

Maladies infectieuses

Efficacité et coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus en France

Janvier 2007

Sommaire

Résumé	2
1. Introduction	3
2. Matériel et méthodes	4
2.1. Schéma d'étude	4
2.2. Structure du modèle	4
2.2.1 Histoire naturelle de l'infection à rotavirus	4
2.2.2 Prise en charge des épisodes diarrhéiques	4
2.3. Probabilités de transition	5
2.3.1 Histoire naturelle de l'infection à rotavirus	5
2.3.2 Impact de la vaccination	5
2.4. Coûts	6
2.5. QALY (Quality Adjusted Life Years)	6
2.6. Validité des résultats du modèle	6
2.7. Analyse de sensibilité	6
2.8. Logiciel	6
3. Résultats	7
3.1. Impact des infections à rotavirus en France en l'absence de vaccination	7
3.2. Comparaison des données d'incidence des infections à rotavirus issues du modèle en l'absence de vaccination avec les données de la littérature	7
3.3. Impact de la vaccination contre le rotavirus en termes d'efficacité, de coût et de ratio coût-efficacité	7
3.4. Analyse de sensibilité	7
4. Discussion	8
Tableaux et figure	9
Références bibliographiques	15

Effacité et coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus en France

Janvier 2007

Étude réalisée par :

- **Hugues Melliez** : Service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing
- **Daniel Lévy-Bruhl** : Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice
- **Pierre-Yves Boëlle** : Unité Inserm U707, Paris, France
- **Yazdan Yazdanpanah** : Service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing /
Laboratoire de recherches économiques et sociales, CNRS URA 362, Lille

Remerciements à la Fondation pour la recherche médicale.

Résumé

Contexte - Les infections à rotavirus sont la plus importante cause de diarrhée aiguë sévère de l'enfant. En 1998, un vaccin rhésus-humain, composé de quatre souches immunisant contre le rotavirus, a été intégré au calendrier vaccinal du nourrisson aux États-Unis. En 1999, ce vaccin a été retiré du marché en raison de la survenue d'invaginations intestinales aiguës liées à la vaccination. Deux nouveaux vaccins contre le rotavirus, un monovalent et un pentavalent, semblant ne pas présenter cet effet indésirable, ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe en 2006.

Objectif - Déterminer l'efficacité et le ratio coût-efficacité de l'éventuelle intégration de la vaccination anti-rotavirus des nourrissons dans le calendrier vaccinal français.

Méthodes - Deux cohortes virtuelles d'enfants, suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans, ont été comparées, l'une sans vaccination, l'autre avec vaccination. Une modélisation de la survenue de l'infection à rotavirus dans ces deux cohortes a été effectuée, dans un formalisme d'arbre de décision. Pour chacune des cohortes, l'incidence des diarrhées aiguës à rotavirus chez l'enfant a été déterminée en fonction de l'âge et a pris en compte les variations saisonnières.

Paramètres estimés - L'impact de la vaccination a été mesuré par le nombre de cas et d'hospitalisations évitées, le nombre d'années de vie gagnées, les coûts médicaux directs d'un point de vue sociétal, le coût par hospitalisation évitée, le coût par année de vie gagnée, et le coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité.

Résultats - Dans l'analyse de base, chaque année, l'infection à rotavirus serait responsable en France de 182 000 épisodes de diarrhée aiguë, 97 000 consultations en ville, 18 000 hospitalisations et 13 décès chez les enfants de moins de 3 ans, pour un coût direct estimé à 95 millions d'euros pour la société. La vaccination permettrait d'éviter 89 000 cas de diarrhée aiguë, 10 500 hospitalisations et 8 décès par an liés au rotavirus. À 150 euros pour l'ensemble des doses, le programme vaccinal représenterait un surcoût de 68 millions pour le système de santé par rapport à l'absence de programme vaccinal. Le coût-efficacité de la vaccination a été estimé à 299 000 euros par année de vie gagnée, 138 000 euros par année de vie gagnée ajustée par la qualité et 6 500 euros par hospitalisation évitée. L'analyse de sensibilité, réalisée afin de tenir compte de l'incertitude entourant un certain nombre de paramètres du modèle, fait varier le ratio coût-efficacité de cette stratégie de 64 000 à 212 000 € par année de vie gagnée ajustée sur la qualité.

Conclusion - L'instauration d'un programme de vaccination par les nouveaux vaccins contre le rotavirus en France aurait un impact important sur la morbidité sévère liée à ce virus. Cette stratégie apparaît toutefois peu coût-efficace, en comparaison avec les seuils généralement considérés, en particulier en matière de stratégie vaccinale, à moins de diminuer de façon importante le prix du vaccin.

1. Introduction

En 1973, Ruth Bishop et ses collègues en Australie isolèrent pour la première fois le rotavirus chez un enfant atteint de gastro-entérite aiguë. Depuis, le rotavirus a été identifié comme le germe le plus souvent incriminé dans les diarrhées aiguës sévères de l'enfant. Dans les pays tempérés, l'infection à rotavirus est saisonnière et survient pendant les mois les plus froids de l'année [1]. Elle est à l'origine d'une mortalité faible mais d'une morbidité élevée. Dans les pays tropicaux, l'infection à rotavirus peut survenir tout au long de l'année [2]. Elle est associée à un taux de mortalité élevé. Dans ces pays, plus de 600 000 enfants meurent chaque année d'une gastro-entérite à rotavirus [3].

Les sérotypes G1, G2, G3 et G4 correspondent aux souches de rotavirus les plus répandues à travers le monde. L'infection confère une immunité imparfaite contre la réinfection par la même souche ou par une souche

différente, ainsi un enfant pourra faire plusieurs épisodes infectieux au cours de ses premières années. Cependant, l'immunité conférée lors d'une infection semble suffisante pour protéger des formes les plus sévères de gastro-entérite à rotavirus [4-7].

Deux nouveaux vaccins contre le rotavirus, un monovalent et un pentavalent, ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe en 2006. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact en France de l'immunisation des nourrissons contre le rotavirus par ces nouveaux vaccins en termes d'hospitalisations évitées, d'années de vie gagnées, d'années de vie pondérées par la qualité gagnée, de coûts engendrés et de ratio coût-efficacité. Il a été effectué dans le cadre de la contribution de l'Institut de veille sanitaire au groupe de travail sur la vaccination contre le rotavirus du Comité technique des vaccinations.

2. Matériel et méthodes

2.1 SCHÉMA D'ÉTUDE

Un modèle d'histoire naturelle de l'infection à rotavirus en France a été développé, alimenté par des données d'observation nationales et par les données disponibles dans la littérature.

Le modèle développé dans ce travail est un modèle de Markov [8]. Les modèles de Markov sont des modèles dynamiques retraçant l'évolution d'une population passant de manière probabiliste d'un état à l'autre. La trajectoire d'un patient, c'est-à-dire la succession d'états depuis son entrée dans le processus jusqu'à la fin de suivi du patient, est décrite à intervalles de temps de taille fixée (également appelés "cycles de Markov"). Les changements d'état sont décidés pour chacun des cycles, en utilisant les probabilités de transition associées au passage de chacun des états aux autres états. Dans notre étude, la trajectoire d'un enfant est simulée depuis sa naissance jusqu'à la fin de sa troisième année de vie, période pendant laquelle il est le plus à risque de développer une infection par le rotavirus [5-7;9-11]. Un certain nombre d'états correspondant au statut de l'enfant vis-à-vis de l'infection ont été définis, puis les probabilités de transition entre ces états ont été estimées. La trajectoire d'une cohorte hypothétique de 750 000 enfants, détaillée en 12 sous-cohortes selon le mois de naissance, a été simulée à l'aide de ce modèle [12]. Les effectifs de populations en fonction de l'âge et du mois ont été estimés à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques pour la période 1992-2001 (estimations du nombre moyen de naissances vivantes par mois, de la mortalité néonatale et de la mortalité infantile). La mortalité au-delà de l'âge de 12 mois a été négligée.

À l'aide de ce modèle, les conséquences des stratégies "programme vaccinal" et "pas de programme vaccinal" ont été évaluées en termes d'efficacité et de coût. Le ratio coût-efficacité de la stratégie vaccinale a été calculé comme le quotient de la différence de coûts entre les deux stratégies (absence de vaccination et vaccination en routine des nourrissons) par la différence d'efficacité de ces mêmes stratégies. Les indicateurs d'efficacité utilisés ont été le nombre d'épisodes de diarrhée et d'hospitalisations évités ainsi que le nombre d'années de vie gagnées. Seuls les coûts médicaux directs, évalués d'un point de vue sociétal, ont été considérés. Pour prendre en compte l'impact de la gastro-entérite sur la qualité de vie de l'enfant et des parents, les années de vie gagnées ont été pondérées par la qualité (c'est-à-dire exprimées en QALYs, pour Quality Adjusted Life Years). Cet indicateur estime pour chaque pathologie l'ampleur du handicap qu'elle génère sur une échelle d'évaluation allant de 0 (parfaite santé) à 1 (décès). Les coûts par année de vie gagnée, ajustée sur la qualité, ont été calculés. Tous les coûts ont été estimés en euros 2005 en prenant en compte l'inflation entre l'année de l'estimation du coût et 2005. Les nombres d'années de vie gagnées grâce à la vaccination ont été calculés sur la base d'une espérance de vie de 77 ans à 3 ans. Les coûts et les bénéfices ont été actualisés au taux de 3 % par an dans l'analyse de base.

2.2 STRUCTURE DU MODÈLE (FIGURE 1)

2.2.1 Histoire naturelle de l'infection à rotavirus

L'incidence de l'infection à rotavirus étant saisonnière [1], la cohorte de naissance a été subdivisée selon le mois de naissance pour prendre en compte l'influence de l'âge et des saisons. En se basant sur des données de la littérature, on a supposé qu'un enfant pouvait avoir au maximum deux épisodes infectieux symptomatiques à rotavirus entre 0 et 3 ans [5-7;9-11]. La trajectoire d'un enfant a été simulée à l'échelle mensuelle, les cycles ou transitions étant par conséquent d'une durée d'un mois. Les enfants sont inclus à la naissance, dans l'état correspondant à une sensibilité totale à l'infection. À chaque mois, jusqu'à la troisième année, un risque de décès non lié aux diarrhées à rotavirus est appliqué [12]. Les survivants sont soumis au risque de développer un premier épisode de diarrhée aiguë à rotavirus. Après un premier épisode de diarrhée, l'enfant est susceptible de présenter un deuxième épisode [5-7;9-11]. La part des seconds épisodes est estimée à 1/30^e du nombre moyen de cas de diarrhée aiguë à rotavirus par semestre [7]. Les premiers et seconds épisodes sont répartis par mois de chaque semestre considéré, avec la même distribution que le nombre total de cas de diarrhée aiguë à rotavirus. Les enfants ayant subi deux épisodes de diarrhée sont considérés comme totalement immunisés [5-7;9-11]. Chaque épisode de diarrhée peut être sévère ou non. Afin d'apprécier la sévérité de la diarrhée, nous avons utilisé le score proposé par Vesikari *et al.* qui affecte à chaque épisode de diarrhée un score de sévérité allant de 0 à 20 [13, 14] (tableau 1). Un score ≥ 11 définit une diarrhée sévère, ce qui représente un peu plus de la moitié de l'ensemble des diarrhées à rotavirus selon les données de la littérature [11;13-17]. La probabilité de diarrhée sévère a été considérée nulle pour le second épisode [5-7;9-11].

2.2.2 Prise en charge des épisodes diarrhéiques

En cas d'épisode diarrhéique, les parents de l'enfant peuvent consulter un médecin en ville, s'adresser aux urgences hospitalières sans consultation préalable en ville, ou ne pas consulter [14,15,18]. En cas de consultation en ville, l'enfant peut éventuellement être adressé aux urgences, où une décision d'hospitalisation peut être prise [14;15;18-21]. La probabilité de survenue de ces événements varie en fonction de la sévérité de la diarrhée. Au cours du premier épisode, l'enfant peut décéder suite aux complications de la diarrhée si celle-ci est sévère, soit à domicile soit à l'hôpital.

2.3 PROBABILITÉS DE TRANSITION

2.3.1 Histoire naturelle de l'infection à rotavirus

Les probabilités de transition ont été calculées grâce à des données d'observation nationales (réseau Sentinelles [22]), des données issues d'un réseau privé d'évaluation des pratiques médicales (IMS-Health), des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), des données issues des certificats de décès (Source CépiDc) et des données disponibles dans la littérature. Les probabilités de transition relatives à l'histoire naturelle et aux différentes prises en charge de l'infection à rotavirus en France figurent dans le tableau 2. Dans un premier temps, nous avons estimé l'incidence des diarrhées à rotavirus en France, en rapportant au nombre d'enfants de moins de 3 ans la somme des cas de diarrhée aiguë à rotavirus vus en ville (médecine générale, pédiatrie), aux urgences hospitalières sans consultation préalable en ville et des cas de diarrhée non pris en charge médicalement [14;18-23]. Le nombre de diarrhées aiguës à rotavirus en médecine générale a été estimé en se basant sur les données recueillies par les médecins du réseau Sentinelles [22]. Ces médecins répartis dans les différentes régions de France déclarent chaque semaine le nombre de cas de diarrhée aiguë qu'ils ont diagnostiqués, ce qui permet une extrapolation nationale du nombre de cas de diarrhées aiguës selon l'âge. L'estimation de l'incidence a été basée sur les données de la surveillance recueillies sur la période de 1992 à 2002, pour chaque mois de l'année et pour différentes classes d'âge. Les classes d'âge étudiées étaient : 0-2 mois (compte tenu du rôle protecteur des anticorps maternels); 3-5 mois; 6-11 mois; 12-23 mois et 24-35 mois. En se basant sur les données d'une étude prospective réalisée en médecine générale [23], nous avons considéré que, pour l'enfant de moins de 3 ans, les diarrhées aiguës à rotavirus étaient à l'origine de 27 % de l'ensemble des diarrhées aiguës vues en médecine générale pour le semestre de novembre à avril, et 0 % en dehors de cette période. Le nombre de diarrhées aiguës vues par les pédiatres en ville a été estimé en se basant sur des données fournies par IMS-Health qui permettent d'évaluer à 28 % la part des diarrhées aiguës des enfants de moins de 3 ans vues par les pédiatres. Le nombre de diarrhées aiguës vues aux urgences sans consultation préalable a été estimé grâce à une étude française réalisée aux urgences pédiatriques [18] et à des données de la littérature étudiant le mode de prise en charge des diarrhées aiguës permettant des calculs de probabilités conditionnelles. Le nombre de diarrhées aiguës non prises en charge médicalement a été directement estimé à partir de la littérature médicale internationale [10, 14, 24, 25]. Le nombre moyen de cas de diarrhée aiguë à rotavirus a été estimé par mois d'année et par mois d'âge. Globalement, les proportions des cas vus en ville, vus directement aux urgences et non pris en charge médicalement, représentaient respectivement 46 %, 3 % et 51 % du total des cas.

La probabilité qu'une diarrhée à rotavirus soit sévère (score de Vesikari supérieur ou égal à 11) a été estimée à partir des données du bras placebo d'une étude vaccinale finlandaise qui a suivi 336 enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 24-32 mois [13, 14]. La probabilité d'être hospitalisé a été estimée en utilisant les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ont été pris en compte les séjours pour gastro-entérite aiguë (GEA) infectieuse en "motif principal d'hospitalisation". Une extraction des bases du PMSI pour les années 1997-2001 a été effectuée en sélectionnant tous les enregistrements pour lesquels un code CIM10 évoquant une GEA était présent (A02, A03-A039, A04-A049, A05-A059, A07-A079, A08-A085, A09). Une étude hospitalière réalisée en 1997 a permis d'estimer à 0,82 le ratio "GEA motif principal d'hospitalisation / tous

les séjours dans lesquels apparaît une GEA" chez les enfants de moins de 3 ans [26,27]. Nous avons supposé que ce ratio était constant au cours du temps. Sur la base des différentes études menées en France ou à l'étranger, la part du rotavirus dans les GEA survenant chez les enfants de moins de 3 ans et hospitalisés a été considérée de 35 % [19-21;23;28;29]. Ces analyses ont conduit à une estimation de 51 840 séjours hospitaliers par an liés à une GEA et 18 145 séjours hospitaliers liés au rotavirus.

Le nombre de décès a été calculé en croisant les données des fichiers PMSI et les données des certificats de décès (Source : CépiDc) sur la période 1997-2001. Dans chacune des deux bases, les enregistrements concernant des décès survenus chez des enfants de moins de 3 ans pour lesquels au moins un code faisait référence à une pathologie intestinale infectieuse aiguë ont été identifiés et revus individuellement. Des critères d'exclusion, validés par le groupe de travail sur la vaccination anti-rotavirus du Comité technique des vaccinations ont été appliqués : une durée de séjour supérieure à trois jours compte tenu de l'histoire naturelle des déshydratations aiguës sévères compliquant une diarrhée à rotavirus chez le nourrisson en bonne santé préalable, les décès survenus en juillet ou en août compte tenu de la saisonnalité de l'infection, ou au moins deux des trois critères suivants : décès au-delà de l'âge 24 mois, durée de séjour supérieure à deux jours, décès en juin ou septembre. L'hypothèse basse du nombre de décès liés à une GEA a consisté à considérer que seuls les cas communs aux deux bases étaient des décès par GEA. L'hypothèse haute a consisté à considérer que tous les cas présents dans au moins une des deux bases étaient des décès par GEA. Les estimations du nombre de décès annuels liés au rotavirus ont été faites sur la base d'une proportion de 50 % de décès par GEA liés au rotavirus. Dans le fichier PMSI, 211 hospitalisations possiblement liées à une GEA ayant conduit au décès ont été identifiées sur la période considérée. Après analyse individuelle de ces observations, 90 observations ont été retenues. Le fichier CépiDc a permis d'identifier 175 observations possiblement liées à une GEA. Après application des critères d'exclusion cités précédemment, 139 décès ont été retenus, dont 101 survenus à l'hôpital. La comparaison des deux fichiers a permis d'identifier 31 cas communs parmi les 101 décès hospitaliers de la base CépiDc et les 90 de la base PMSI. À partir de ces données, le nombre moyen annuel de décès liés au rotavirus a été estimé à 13 (hypothèse basse 7 décès, hypothèse haute 20 décès par an).

2.3.2 Impact de la vaccination (tableau 3)

La cohorte vaccinée suit la même trajectoire que la cohorte non vaccinée mais est soumise à une incidence réduite de diarrhée aiguë reflétant l'efficacité du vaccin. Selon les résultats d'essais vaccinaux en double aveugle et contre placebo, l'efficacité vaccinale est estimée à 70 % pour les diarrhées à rotavirus toutes formes confondues pour les deux vaccins, et à 85 % pour les formes sévères pour le monovalent selon la définition du score de sévérité de Vesikari. Le score de sévérité utilisé dans les études vaccinales évaluant l'efficacité du pentavalent n'étant pas comparable, l'efficacité du pentavalent contre les formes sévères (98 % la première année, 88 % la seconde) n'a pas été utilisé dans l'analyse de base [30-32]. Cependant, pour tester l'hypothèse d'une efficacité plus grande contre les formes sévères, une valeur de 95 % a été étudiée en analyse de sensibilité. La durée d'efficacité vaccinale a été considérée de trois ans [24,33,34]. Dans le scénario de base, la couverture vaccinale considérée a été de 75 %. Les effets secondaires propres aux vaccins, n'entraînant ni incapacité ni coûts majeurs, n'ont pas été pris en compte.

2.4 COÛTS (TABLEAU 4)

Le point de vue adopté est celui de la société, et seuls les coûts médicaux directs liés à la consommation des soins ont été inclus [35]. Pour les malades non hospitalisés, ces coûts comprenaient le coût de l'automédication, le coût de la consultation en médecine générale, chez le pédiatre ou aux urgences, et le coût du traitement ambulatoire prescrit. Pour ce qui est de l'automédication, sur la base des données françaises disponibles et après avis du groupe de travail sur la vaccination contre le rotavirus du Comité technique des vaccinations, nous avons estimé à 10 % la fréquence de l'automédication, avec un coût moyen de 8 euros en analyse de base [36]. Le montant moyen des honoraires d'un médecin généraliste est de 23,4 euros, et de 31,5 pour un pédiatre (source Drees 2005). Le coût moyen d'un traitement ambulatoire a été estimé d'après des analyses effectuées par la société IMS-Health. Cette société privée gère un panel tournant d'environ 850 médecins généralistes et spécialistes (pour moitié chacun) représentatifs selon la région, l'âge, le sexe, l'habitat et l'activité. Ces médecins envoient un double de toutes leurs ordonnances (un peu plus détaillées que les ordonnances standard et permettant de connaître le motif de consultation) à la société qui dispose ainsi des données de prescription en fonction de la pathologie présentée. L'analyse sur les années 2002-2004 a conduit à estimer le coût moyen du traitement ambulatoire d'une diarrhée aiguë de l'enfant de moins de 36 mois à 14,18 euros. Le coût d'un passage aux urgences a été estimé à 60 euros (avis d'experts), auquel s'ajoute le coût du traitement ambulatoire en l'absence d'hospitalisation. Ce traitement est prescrit dans 95 % des cas (campagne, thèse de médecine, Tours). Son coût a été considéré identique à celui d'un traitement prescrit en ville (avis d'experts). L'analyse des données du PMSI a permis d'estimer le coût d'un séjour pour GEA des enfants à 1 240 euros. Les coûts moyens des séjours des trois groupes homogènes de malades (GHM) (258, 422 et 806), dans lesquels 97 % des séjours pour GEA des enfants de moins de 3 ans sont classés, ont été estimés à partir des fichiers de l'échelle nationale de coût pour les trois années 1999-2001.

Le prix du vaccin a été fixé à 150 euros pour l'ensemble des doses en analyse de base, mais a été modifié de façon assez large en analyse de sensibilité. Ce vaccin est administrable par voie orale et doit être donné aux mêmes âges (entre 2 et 4 mois) que les autres vaccinations du jeune nourrisson (DT-Coqueluche-Polio-Hib) auxquelles il peut être associé sans difficulté. Aucun coût additionnel d'administration n'a donc été considéré.

2.5 QALY (QUALITY ADJUSTED LIFE YEARS)

En se basant sur les résultats d'une étude prospective canadienne évaluant le retentissement de la diarrhée à rotavirus sur la qualité de vie de l'enfant et des parents, un degré de handicap de 0,116/jour de maladie a été attribué à la diarrhée à rotavirus non sévère et de 0,184/jour de maladie à la diarrhée à rotavirus sévère [37]. Ces utilités ont été multipliées par la durée moyenne de la diarrhée pour estimer l'utilité correspondant à un épisode de diarrhée. La durée moyenne d'une diarrhée aiguë à rotavirus est estimée à 5,4 jours si la diarrhée est non sévère et à 6,5 jours si la diarrhée est sévère. Chez les enfants vaccinés, cette durée est de 3,4 jours en cas de diarrhée non sévère et de 4,8 jours en cas de diarrhée sévère [14].

2.6 VALIDITÉ DES RÉSULTATS DU MODÈLE

Afin d'évaluer la validité des résultats de ce modèle d'histoire naturelle de l'infection à rotavirus, nous avons comparé l'incidence moyenne des premiers épisodes diarrhéiques à rotavirus estimée par notre modèle avec l'incidence de ces infections rapportée dans la littérature médicale. Aucune étude n'a à ce jour estimé l'incidence des diarrhées à rotavirus en France. Toutefois, l'incidence des diarrhées à rotavirus a été évaluée dans le passé dans le bras placebo des essais cliniques évaluant l'efficacité de la vaccination anti-rotavirus, notamment en Finlande et aux États-Unis.

2.7 ANALYSE DE SENSIBILITÉ

Compte tenu des nombreux paramètres nécessaires pour construire le modèle, et de l'incertitude importante entourant la valeur de certains d'entre eux, une analyse de sensibilité univariée a été effectuée pour évaluer la robustesse des résultats de notre étude. L'étendue de variation de ces paramètres figure dans les tableaux 2 et 3.

2.8 LOGICIEL

Le modèle utilisé dans ce travail a été développé à l'aide du logiciel "Decision analysis by Tree-age (DATA) 3.5". Ce logiciel permet d'attribuer à chaque nœud de probabilité une table d'au maximum 36 valeurs, correspondant aux 36 mois de suivi de la cohorte.

3. Résultats

3.1 IMPACT DES INFECTIONS À ROTAVIRUS EN FRANCE EN L'ABSENCE DE VACCINATION (TABLEAU 5)

L'infection à rotavirus serait responsable de 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. L'incidence moyenne des premiers épisodes diarrhéiques à rotavirus est estimée à 0,0065 épisodes par mois et par enfant de moins de 3 ans. Les infections à rotavirus seraient à l'origine de 97 000 consultations en ville par an, dont 70 000 chez un médecin généraliste et 27 000 chez un pédiatre. Le nombre annuel d'hospitalisations liées à ces infections est estimé à 18 145 chez les moins de 3 ans. Le nombre annuel de décès engendrés par ces infections est estimé à 13 cas dont 4 à domicile. Les coûts médicaux directs annuels engendrés par l'infection sont estimés à 26 millions d'euros pour la société.

3.2 COMPARAISON DES DONNÉES D'INCIDENCE DES INFECTIONS À ROTAVIRUS ISSUES DU MODÈLE EN L'ABSENCE DE VACCINATION AVEC LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE (TABLEAU 6)

L'incidence moyenne des premiers épisodes diarrhéiques à rotavirus rapportée dans la littérature médicale varie de 0,0024 à 0,0102 épisode par personne-mois. Trois études finlandaises ayant inclus le plus grand nombre de patients ont estimé cette incidence entre 0,0063 à 0,0073 épisode par personne-mois.

3.3 IMPACT DE LA VACCINATION CONTRE LE ROTAVIRUS EN TERMES D'EFFICACITÉ, DE COÛT ET DE RATIO COÛT-EFFICACITÉ (TABLEAU 5)

La vaccination des enfants avec une couverture vaccinale de 75 % permettrait, chaque année, d'éviter 89 000 cas de diarrhée aiguë (49 %) et 10 500 hospitalisations liées aux épisodes de diarrhée aiguë par an. Le vaccin éviterait huit décès par diarrhée aiguë. 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 surcoût annuel du programme vaccinal est estimé à 68 millions d'euros par an par rapport à l'absence de programme vaccinal. Le ratio coût-efficacité de la stratégie vaccinale est estimé à 299 000 euros par année de vie gagnée, 6 500 euros par hospitalisation évitée et 138 000 euros par QALY gagnée.

3.4 ANALYSE DE SENSIBILITÉ (TABLEAU 5)

Les paramètres ayant le plus d'impact sur les ratios coût-efficacité sont le coût du vaccin, l'incidence de la diarrhée aiguë, la probabilité de décès en cas de diarrhée aiguë, et l'actualisation des coûts et des indicateurs d'efficacité. Dans l'analyse de sensibilité, les ratios varient de 3 000 à 14 100 euros par hospitalisation évitée, 138 000 à 604 000 euros par année de vie gagnée et 64 000 à 212 000 euros par QALY gagnée.

L'incidence de la maladie a été modifiée de façon large dans l'analyse de sensibilité, pour prendre en compte l'incertitude portant sur son estimation. En multipliant l'incidence par 2 (ce qui augmente le nombre d'hospitalisations par 2), ce qui est très largement au-delà des estimations des études citées précédemment (tableau 6) [10,11,16,17,22,33,38,39], le ratio coût-efficacité reste supérieur à 50 000 euros/QALY gagnée (64 770). Les analyses de sensibilité portant sur les probabilités de sévérité et de décès avaient un impact moindre sur les résultats. L'incertitude portant sur le nombre d'hospitalisations a été explorée en faisant varier la part des rotavirus dans le nombre total de diarrhées aiguës chez les moins de 3 ans ayant conduit à une hospitalisation. Cette variation a été assez large compte tenu de résultats assez différents selon les études réalisées en France [19-21]. Cela avait un impact modéré sur les résultats (3 280 euros par hospitalisation évitée, 97 420 euros/QALY gagnée en considérant que 60 % des diarrhées aiguës des enfants de moins de 3 ans ayant conduit à une hospitalisation sont liées au rotavirus). L'analyse de sensibilité sur l'efficacité vaccinale avait peu d'impact sur les résultats en raison de la relative faible incertitude sur ces données [30-32].

Le prix du vaccin a un impact majeur sur les ratios coût-efficacité. À un coût de 27 euros pour l'ensemble des doses, le coût de la vaccination serait compensé par la réduction des dépenses de prise en charge des cas. À un coût inférieur à 27 euros, la vaccination engendrerait des économies. À un coût de 48 euros pour l'ensemble des doses, le ratio coût-efficacité serait de 50 000 euros par année de vie ajustée sur la qualité gagnée.

4. Discussion

Sur la base d'un prix du vaccin de 150 euros pour l'ensemble des doses, cette étude estime les ratios coût-efficacité d'une stratégie vaccinale à 299 000 euros par année de vie gagnée et 138 000 euros par année de vie gagnée ajustée sur la qualité. L'analyse de sensibilité univariée, réalisée afin de tenir compte de l'incertitude entourant un certain nombre de données du modèle, fait varier le ratio coût-efficacité de cette stratégie de 64 000 à 212 000 € par année de vie gagnée ajustée sur la qualité. Cette stratégie apparaît donc peu coût-efficace, en comparaison avec les seuils généralement considérés, et en particulier par rapport à la valeur de 50 000 euros proposée par certains auteurs comme le seuil à partir duquel une intervention de santé publique est considérée coût-efficace [40].

Dans cette étude, plusieurs hypothèses simplificatrices ont été faites sur des aspects peu documentés de l'infection à rotavirus. En particulier, la proportion des cas de diarrhée à rotavirus non pris en charge médicalement a été estimée à partir d'études menées hors de France. Les modalités de recours aux soins pour des pathologies le plus souvent bénignes peuvent être très fortement influencées par des facteurs socioculturels ou d'organisation et d'accès aux services de santé. Cependant, notre estimation de l'incidence des diarrhées aiguës à rotavirus est proche de celles rapportées dans la littérature, à partir des essais cliniques. Ces études ont certes été réalisées essentiellement en Finlande et aux États-Unis, mais il est admis que l'incidence des infections à rotavirus varie peu d'un pays à l'autre, au contraire de la sévérité de la maladie [41].

Une analyse de sensibilité a été réalisée afin de vérifier la robustesse de nos estimations en faisant varier les principales probabilités de transitions du modèle. À titre d'exemple, dans notre étude, les cas de diarrhée aiguë non sévère ont une probabilité nulle d'être hospitalisés et de décéder. Cette assertion n'est pas tout à fait le reflet exact de la réalité puisque des enfants sont parfois hospitalisés pour des raisons indépendantes de la sévérité du cas, notamment dans la perspective d'une prise en charge difficile à domicile. Toutefois, l'analyse de sensibilité sur la probabilité de sévérité n'avait pas d'impact majeur sur les ratios coût-efficacité. Par ailleurs, l'impact des infections nosocomiales n'a été que partiellement pris en compte puisque n'ont été considérées que les hospitalisations pour gastro-entérite aiguë (éventuellement contractée lors d'une hospitalisation récente). La prolongation d'un séjour pour diarrhée nosocomiale n'a donc pas été prise en compte. L'analyse de sensibilité sur le nombre d'hospitalisations n'avait toutefois qu'un impact modéré sur les résultats même lorsque la probabilité d'être hospitalisé pour une diarrhée aiguë à rotavirus a fortement été augmentée (*i.e.* part du rotavirus en hospitalisation = 0,60). Les effets indirects de la vaccination n'ont pas été pris en compte dans le modèle. Ceux-ci pourraient s'exercer dans deux directions contraires. D'une part, la vaccination pourrait diminuer la circulation des rotavirus et réduire le risque d'infection chez les enfants non vaccinés, ce qui améliorerait le ratio coût-efficacité de la vaccination. D'autre part, la pression de sélection sur les souches non couvertes par les vaccins pourrait favoriser l'émergence de souches non

ou mal couvertes par les vaccins, réduisant l'efficacité de la vaccination et détériorant son ratio coût-efficacité [42].

Dans notre analyse, les coûts indirects (jours de travail perdus par les parents, gardes d'enfant, transports) n'ont pas été pris en compte. L'inclusion et les modalités de la valorisation des coûts indirects dans les études médico-économiques reste un sujet de controverse [35]. Cependant, la prise en compte du retentissement de la pathologie sur la qualité de vie de l'enfant et des parents, à travers l'utilisation des QALYs, prend indirectement en compte les coûts indirects induits par la maladie, et plus particulièrement la perte de productivité. En analyse de sensibilité, la variation de l'impact des diarrhées aiguës sur la qualité de vie des patients n'a pas modifié les conclusions de notre travail.

La comparaison des ratios coût-efficacité avec ceux d'études coût-efficacité évaluant d'autres stratégies vaccinales en France semble en défaveur des nouveaux vaccins contre le rotavirus, même s'il convient d'être très prudent lorsqu'on compare ces études compte tenu des différences dans la méthodologie utilisée [43-45]. À titre d'exemple, la vaccination contre *Haemophilus type b* en France, avec comme perspective le système de santé, est associée à des ratios nettement inférieurs à ceux de notre étude : 8 200 euros par année de vie gagnée et 5 200 euros/QALY [46]. D'autre part, du point de vue de la société, l'insertion dans le programme vaccinal français d'un vaccin contre la varicelle permettrait, d'après des données publiées, de faire des économies [47-51]. Deux études coût-efficacité réalisées au Royaume-Uni, avec comme perspective le système de soins, concernant l'impact du vaccin anti-pneumococcique chez l'enfant trouvent des ratios coût/année de vie gagnée et coût/QALY plus bas que ceux de notre étude [52,53]. Deux études coût-efficacité d'un programme vaccinal contre le rotavirus ont été récemment réalisées au Royaume-Uni. Une première étude trouve des résultats légèrement plus défavorables au vaccin que ceux retrouvés dans notre travail : 9 500 euros par hospitalisation évitée et un coût du vaccin à partir duquel des économies seraient réalisées de 19 euros contre respectivement 6 500 et 27 euros dans notre étude [54]. Une deuxième étude, réalisée à partir des données de l'Angleterre et du Pays de Galles, conclut à un ratio coût-efficacité pour le vaccin de 68 000 euros/QALY, plus favorable que celui retrouvé dans notre étude [55]. Toutefois, dans cette étude, les enfants sont suivis jusqu'à l'âge de 5 ans (vs 3 ans dans notre étude), la perte de QALYs des deux parents est prise en compte (vs un seul parent dans notre étude) et le coût de vaccin est fixé à 130 euros (vs 150 euros dans notre étude). Malgré ces différences, ces études concluent que la vaccination contre le rotavirus est peu coût-efficace du point de vue du système de santé.

En conclusion, l'instauration d'un programme vaccinal contre le rotavirus en France réduirait de façon importante la morbidité liée au rotavirus, en particulier le nombre d'hospitalisations, mais ne semble pas coût-efficace à moins de diminuer de façon importante le prix du vaccin.

Tableaux et figure

TABLEAU 1 SCORE DE SÉVÉRITÉ DES DIARRHÉES AIGÜES (SCORE DE VESIKARI) [13,14]	
Symptôme	Score
Durée de la diarrhée en jours	
- 1 à 4	1
- 5	2
- ≥6	3
Nombre maximal de selles par jour	
- 1 à 3	1
- 4 à 5	2
- ≥6	3
Durée des vomissements en jours	
- 1	1
- 2	2
- ≥3	3
Nombre maximal de vomissements par jour	
- 1	1
- 2 à 4	2
- ≥5	3
Température maximale	
- 37,1 à 38,4	1
- 38,5 à 38,9	2
- ≥39	3
Pourcentage de déshydratation	
- 1 à 5	2
- ≥6	3
Traitement	
- aucun	0
- réhydratation orale	1
- hospitalisation	2

Total / 20.

TABLEAU 2 HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE EN L'ABSENCE DE VACCINATION				
	Estimation	Minimum	Maximum	Références
Incidence des premiers épisodes par mois et par enfant	0,0068	0,0058	0,0125	[10,11,16,17,22,33,38,39]
Diminution du risque après un premier épisode	0,93	0,5	1	[7,22]
Probabilité que l'épisode de diarrhée aiguë soit sévère	0,53	0,46	0,56	[11;13-17]
Probabilité de ne pas consulter en cas d'épisode sévère	0,31	0,2	0,4	
Probabilité de ne pas consulter en cas d'épisode non sévère	0,74	0,6	0,8	
Probabilité de consulter en ville en cas d'épisode sévère	0,65	0,5	0,8	
Probabilité de consulter en ville en cas d'épisode non sévère	0,24	0,1	0,4	
Probabilité de consulter aux urgences en cas d'épisode sévère non vu en ville	0,04	0,02	0,3	
Probabilité de consulter aux urgences en cas d'épisode non sévère non vu en ville	0,02	0,01	0,2	
Probabilité de consulter aux urgences après avoir été vu en ville pour un épisode sévère	0,41	0,2	0,5	
Probabilité d'hospitalisation après avoir été vu aux urgences pour un épisode sévère				
- première année de vie	0,93	0,7	1	
- deuxième année de vie	0,54	0,4	0,7	
- troisième année de vie	0,33	0,2	0,4	

TABEAU 3 **DONNÉES RELATIVES À LA VACCINATION CONTRE LE ROTAVIRUS**

	Estimation	Minimum	Maximum	Références
Couverture vaccinale	0,75	0,5	0,95	
Efficacité contre les diarrhées à rotavirus toutes formes confondues	0,70	0,65	0,80	[30-32]
Efficacité contre les formes sévères	0,85	0,69	0,95	[30-32]

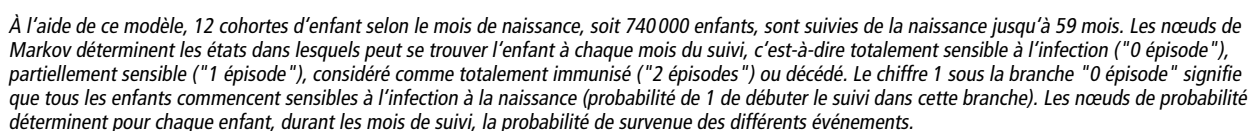
TABEAU 4 **COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DIARRHÉE AIGUË DE L'ENFANT EN EUROS 2005**

	Coût	Minimum	Maximum	Source
Automédication (10 %)	10	5	15	Avis d'experts
Consultation + traitement en ville	41	35	45	IMS-Health
Consultation + traitement aux urgences	82	60	100	Avis d'experts
Hospitalisation	1 240	1 100	1 400	PMSI

TABLEAU 5						EFFICACITÉ, COÛT ET COÛT-EFFICACITÉ DE LA STRATÉGIE VACCINALE : HYPOTHÈSE CENTRALE ET ANALYSE DE SENSIBILITÉ SUR LES PARAMÈTRES AVANT LE PLUS D'IMPACT SUR LES RÉSULTATS			
	Hospitalisations évitées	Décès évités	Coût (€) / hospitalisation évitée	Coût (€) / année de vie gagnée	Coût (€) / QALY gagnée				
Hypothèse centrale	10 530	8	6 550	298 610	138 460				
Incidence multipliée par 2/3	7 280	6	10 120	460 270	212 670				
Incidence multipliée par 3/2	14 960	11	4 180	191 360	89 200				
Incidence multipliée par 2	18 910	14	3 000	138 210	64 770				
Probabilité de sévérité=0,40	7 900	6	9 180	420 580	173 680				
Probabilité de sévérité=0,70	13 900	11	4 630	210 508	107 120				
Probabilité de décès divisée par 2	10 530	4	10 120	604 550	180 910				
Probabilité de décès multipliée par 2	10 530	16	10 120	148 400	94 240				
Probabilité de prise en charge médicale=0,30	6 420	8	11 670	328 630	151 370				
Probabilité de prise en charge médicale=0,70	15 060	8	4 140	266 330	124 405				
Part du rotavirus en hospitalisation=0,60	18 050	12	3 280	173 660	97 420				
Part du rotavirus en hospitalisation=0,20	6 020	6	12 420	453 940	173 150				
Impact sur la qualité de vie multiplié par 2	10 530	8	6 550	298 610	87 350				
Coût du vaccin=100 euros	10 530	8	3 880	176 770	81 970				
Coût du vaccin=200 euros	10 530	8	9 220	420 450	194 960				
Couverture vaccinale=0,50	7 020	5	6 550	298 610	138 460				
Couverture vaccinale=0,95	13 340	10	6 550	298 610	138 460				
Efficacité vaccinale 0,65 toutes formes confondues, 0,80 contre les formes sévères	9 790	7	7 150	326 610	149 320				
Efficacité vaccinale 0,80 toutes formes confondues, 0,95 contre les formes sévères	11 730	9	5 720	260 440	122 600				
Taux d'actualisation=0 %	10 930	8	6 250	105 030	73 480				
Taux d'actualisation=6 %	10 150	8	6 850	587 260	186 000				

TABLEAU 6		COMPARAISON DES DONNÉES D'INCIDENCE DES DIARRHÉES AIGÜES À ROTAVIRUS DANS NOTRE ÉTUDE AVEC LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE				
Auteur	Pays	Type d'étude	Période	N	Suivi	Incidence
Vesikari; Ped Infect Dis,1992 [16]	Finlande	Essai clinique (bras placebo)	87-89	120	2-20 mois	0,0063/mois
Ruuska; Acta Paediat Scand,1991 [11]	Finlande	Cohorte	84-87	336	0-26 mois	0,0067/mois
Ruuska; Scand J Infect Dis,1990 [13]	Finlande	Essai clinique (bras placebo)	84-87	273	0-32 mois	0,0073/mois
Vesikari; Am J Dis Child,1990 [37]	Finlande	Essai clinique (bras placebo)	86-87	100	2-17 mois 12-24 mois 24-32 mois	0,0094/mois 0,0028/mois 0,0024/mois
Rennels; Am J Dis Child,1990 [38]	U.S.	Essai clinique (bras placebo)		49	2-24 mois	0,0102/mois
Notre étude	France	Modélisation	97-01		0-36 mois	0,0068/mois

MODÈLE DE MARKOV D'HISTOIRE NATURELLE DES INFECTIONS À ROTAVIRUS



Références bibliographiques

- [1] Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(426):14-9.
- [2] Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990;68(2):171-7.
- [3] Bern C, Martinez J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease; a ten-year update. *Bull World Health Organ* 1992;70(6):705-14.
- [4] Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309(2):72-6.
- [5] Mrukowicz JZ, Thompson J, Reed GW, Tollefson SJ, Kobayashi M, Araki K *et al.* Epidemiology of rotavirus in infants and protection against symptomatic illness afforded by primary infection and vaccination. *Vaccine* 1999;17(7-8):745-53.
- [6] Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S *et al.* Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335(14):1022-8.
- [7] Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis* 1994;169(4):900-4.
- [8] Beck. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419-58.
- [9] Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H. A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *J Infect Dis* 1981;144(3):218-24.
- [10] Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B *et al.* Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice; clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(2):170-6.
- [11] Ruuska T, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1991;80(5):500-7.
- [12] Doisneau L. Bilan démographique 2001. *Insee* 2002.
- [13] 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.
- [14] Takala AK, Koskeniemi E, Joensuu J, Makela M, Vesikari T. Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland; randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 1998;27(2):272-82.
- [15] Joensuu J, Koskeniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997;350(9086):1205-9.
- [16] Vesikari T, Ruuska T, Green KY, Flores J, Kapikian AZ. Protective efficacy against serotype 1 rotavirus diarrhea by live oral rhesus-human reassortant rotavirus vaccines with human rotavirus VP7 serotype 1 or 2 specificity. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(7):535-42.
- [17] Ruuska T, Vesikari T, Delem A, Andre FE, Beards GM, Flewett TH. Evaluation of RIT 4237 bovine rotavirus vaccine in newborn infants; correlation of vaccine efficacy to season of birth in relation to rotavirus epidemic period. *Scand J Infect Dis* 1990;22(3):269-78.
- [18] Martinot A, Dumonceaux A, Grandbastien B, Hue V, Leclerc F. Evaluation of the ambulatory treatment of acute diarrhea in infants. Réseau interhospitalier d'évaluation des pratiques médicales dans les affections courantes de l'enfant. *Arch Pediatr* 1997;4(9):832-8.
- [19] Grimpel E, Parez N, Gault E, Garbarg-Chenon A, Begue P. Acute diarrhea and rotavirus infection in the child; assessment of data from emergency care and the microbiology laboratory of the Armand-Trousseau (Paris) Hospital between 1988 and 2001. *Arch Pediatr* 2001;8(12):1318-24.
- [20] Marie-Cardine A, Gourelain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E *et al.* Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002;34(9):1170-8.

- [21] Moulin F, Marc E, Lorrot M, Coquery S, Sauve-Martin H, Ravilly S *et al.* Hospitalization for acute community-acquired rotavirus gastroenteritis; a 4-year survey. *Arch Pediatr* 2002;9(3):255-61.
- [22] French general practitioners' Sentinelles network. www.u444.jussieu.fr/sentiweb. In;2003.
- [23] Chikhi-Brachet R, Bon F, Toubiana L, Pothier P, Nicolas JC, Flahault A *et al.* Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov;40(11):4266-72.
- [24] Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Jama* 1995;273(15):1191-6.
- [25] Hoogenboom-Verdegaal AM, de Jong JC, During M, Hoogenveen R, Hoekstra JA. Community-based study of the incidence of gastrointestinal diseases in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 1994;112(3):481-7.
- [26] Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S. Acute gastro-enteritis in children in France; estimates of disease burden through national hospital discharge data. *Arch Pediatr* 2003;10(10):861-8.
- [27] Desenclos JC, Rebiere I, Letrillard L, Flahault A, Hubert B. Diarrhoea-related morbidity and rotavirus infection in France. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Jan;Sect. 42-7.
- [28] Martinot A, Lejeune C, Hue V, Fourier C, Beyaert C, Diependaele JF *et al.* Modality and causes of 259 deaths in a pediatric intensive care unit. *Arch Pediatr* 1995;2(8):735-41.
- [29] DeVos. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S179-S182.
- [30] Linhares AC. Highlights of world-wide development; a Latin American experience. Abstract. Montego Bay, Jamaica; Vaccines for Enteric Diseases Congress April 28-30,2004.
- [31] Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):11-22.
- [32] Santosham M, Moulton LH, Reid R, Croll J, Weatherholt R, Ward R *et al.* Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 1997;131(4):632-8.
- [33] Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Prolonged efficacy of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):427-9.
- [34] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996;276(15):1253-8.
- [35] Martinot A, Hue V, Grandbastien B, Vittrant C, Leclerc F. Impact of an information campaign on the prescription of ambulatory oral rehydration solutions in infants with acute gastroenteritis. *Arch Pediatr* 2000;7(4):425-6.
- [36] Senecal M, Brisson M, Lebed MH. Burden of rotavirus associated gastroenteritis in Canadian families: a prospective community based study. In: Seventh Canadian Immunization Conference. 2006 [Poster Abstract].
- [37] Vesikari T, Rautanen T, Varis T, Beards GM, Kapikian AZ. Rhesus Rotavirus candidate vaccine. Clinical trial in children vaccinated between 2 and 5 months of age. *Am J Dis Child* 1990;144(3):285-9.
- [38] Rennels MB, Losonsky GA, Young AE, Shindledecker CL, Kapikian AZ, Levine MM. An efficacy trial of the rhesus rotavirus vaccine in Maryland. The Clinical Study Group. *Am J Dis Child* 1990;144(5):601-4.
- [39] Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW *et al.* Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332(21):1418-24.
- [40] Bon F, Fromantin C, Aho S, Pothier P, Kohli E. G and P genotyping of rotavirus strains circulating in France over a three-year period; detection of G9 and P[6] strains at low frequencies. The AZAY Group. *J Clin Microbiol* 2000;38(4):1681-3.
- [41] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging infectious Diseases* 2003;9(5):565-72.

- [42] White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. *Am J Public Health* 1985;75(7):739-44.
- [43] Hinman AR, Koplan JP. Pertussis and pertussis vaccine. Reanalysis of benefits, risks, and costs. *Jama* 1984;251(23):3109-13.
- [44] Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *Jama* 1985;253(4):521-9.
- [45] Livartowski A, Boucher J, Detournay B, Reinert P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996;14(6):495-500.
- [46] Coudeville L, Brunot A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value Health* 2005;8(3):209-22.
- [47] Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ *et al*. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *Jama* 1994;271(5):375-81.
- [48] Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Comparative cost effectiveness of varicella, hepatitis A, and pneumococcal conjugate vaccines. *Prev Med* 2001;33(6):639-45.
- [49] Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Jama* 1995;274(15):1201-8.
- [50] Smith JC, Haddix AC, Teutsch SM, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 1995;96:609-15.
- [51] Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22(31-32):4203-14.
- [52] McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21(19-20):2564-72.
- [53] Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gómara M, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2008 Jan;136(1):44-55.
- [54] Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine*. 2007 May 16;25(20):3971-9.

Efficacité et coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus en France

Janvier 2007

Les infections à rotavirus constituent la plus importante cause de diarrhée aiguë sévère de l'enfant. Deux nouveaux vaccins contre le rotavirus ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe en 2006.

L'objectif du travail était de déterminer l'impact épidémiologique et le ratio coût-efficacité de l'éventuelle intégration de la vaccination anti-rotavirus des nourrissons dans le calendrier vaccinal français.

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. Pour chacune des cohortes, l'incidence des diarrhées aiguës à rotavirus a été déterminée en fonction de l'âge et a pris en compte les 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 gagnées, 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.

Dans l'analyse de base, chaque année, l'infection à rotavirus serait responsable en France de 182 000 épisodes de diarrhée aiguë, 97 000 consultations en ville, 18 000 hospitalisations et 13 décès chez les enfants de moins de 3 ans. La vaccination permettrait d'éviter 89 000 cas de diarrhée aiguë, 10 500 hospitalisations et 8 décès par an liés au rotavirus. À 150 euros pour l'ensemble des doses, le programme vaccinal représenterait un surcoût de 68 millions pour le système de santé. Le coût-efficacité de la vaccination a été estimé à 298 000 euros par année de vie gagnée et 138 000 euros par QALY gagnée. L'analyse de sensibilité fait varier le ratio coût-efficacité de cette stratégie de 64 000 à 212 000 euros par QALY gagnée.

L'instauration d'un programme de vaccination par les nouveaux vaccins contre le rotavirus en France aurait un impact important sur la morbidité sévère liée à ce virus. Cette stratégie apparaît toutefois peu coût-efficace, en comparaison avec les seuils généralement considérés, en particulier en matière de stratégie vaccinale, à moins de diminuer de façon importante le prix du vaccin.

Effectiveness and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in France

January 2007

Rotavirus infections are the leading cause of severe acute diarrhoea in children. Two new rotavirus vaccines have been licensed in Europe in 2006. The objective of this work was to assess the epidemiological impact and cost-effectiveness ratio of routine infant rotavirus vaccination in France.

We constructed a Markov decision tree to compare two alternatives; "no vaccination" and "vaccination" in two hypothetical birth cohorts followed until 3 years of age. Incidence rates were modelled as a function of age and seasons. The vaccination impact was assessed through the number of cases and hospitalisations prevented, the number of life years gained, the medical direct costs from a societal perspective, the cost per hospitalisation avoided, the quality adjusted cost per life year (QALY) gained.

In the base case analysis, rotavirus infections would lead each year to 182,000 episodes of acute diarrhoea, 97,000 ambulatory consultations, 18,000 hospitalisations and 13 deaths in less than 3 years old children. Vaccination would prevent annually 89,000 episodes of acute diarrhoea, 10,500 hospitalizations, and 8 deaths. At a vaccination cost of € 150 per course, the programme would lead to a net cost of € 68 million to the health care system. The vaccination programme would cost € 298,000/ life year saved, and € 138,000/QALY saved. Sensitivity analysis leads to cost-effectiveness ratios in the range 64,000 to 212,000 €/QALY gained.

In France, childhood rotavirus vaccination with the newly available rotavirus vaccines would greatly reduce the morbidity burden of rotavirus infection. However, this strategy appear little cost-effective, when compared with generally considered cost-effectiveness thresholds, unless the price of vaccine decreased substantially.

Citation suggérée :

Melliez H, Lévy-Bruhl D, Boëlle PY, Yazdanpanah Y. Efficacité et coût-efficacité de la vaccination contre le rotavirus en France - Janvier 2007. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2008, 17 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-6956

ISBN : 978-2-11-098315-2

Réalisé par DIADEIS-Paris

Dépôt légal : novembre 2008