

Québec 

Institut national
de santé publique
du Québec

**Hospitalisations d'enfants de
moins de cinq ans pour
gastro-entérite au Québec :
analyse de la fraction
attribuable au rotavirus et
des complications associées**

RAPPORT

Hospitalisations d'enfants de moins de cinq ans pour gastro-entérite au Québec : analyse de la fraction attribuable au rotavirus et des complications associées

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels

Janvier 2002

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Mme Marie-France Gagnon qui a participé à la cueillette des données et Mme Louise Marcotte pour son support à l'analyse des données. Nous voulons également remercier tous les pédiatres des hôpitaux participants qui ont rendu possible cette recherche, les directeurs des services professionnels qui ont généreusement autorisé l'accès aux dossiers des patients visés par notre étude ainsi que les membres du personnel des archives qui ont mis à la disposition de l'équipe de recherche ces dossiers.

Finalement, nous voulons souligner l'appui financier de la Direction de la protection de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

TABLES DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	1
1. INTRODUCTION.....	3
2. ÉTAT DES CONNAISSANCES	5
2.1. Aspects cliniques des infections à rotavirus	5
2.2. Impact sur la santé publique	5
2.3. Agent étiologique	6
2.4. Réponse immunitaire	6
2.5. Vaccins contre les infections à rotavirus.....	6
2.6. Proportion des gastro-entérites attribuables au rotavirus	9
2.7. Hospitalisations pour gastro-entérites à rotavirus.....	11
2.8. Nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite au Québec.....	12
3. MÉTHODOLOGIE.....	13
3.1. Population à l'étude	13
3.2. Cueillette de données	14
3.3. Calcul des coûts hospitaliers	15
3.4. Considérations éthiques	16
4. RÉSULTATS.....	17
4.1. Éligibilité.....	17
4.2. Caractéristiques des hospitalisations	17
4.3. Évaluation du nombre et de la proportion d'hospitalisations attribuables au rotavirus au Québec	19
4.4. Calcul des coûts hospitaliers	20
5. DISCUSSION.....	21
6. CONCLUSION	23
ANNEXE – FIGURES, TABLEAUX ET QUESTIONNAIRE DE CUEILLETTE DE DONNÉE	25
RÉFÉRENCES	37

SOMMAIRE

Les objectifs du projet de recherche étaient 1) de déterminer la proportion des hospitalisations pour gastro-entérite chez les enfants de moins de cinq ans attribuable au rotavirus et 2) de faire une analyse descriptive de la morbidité associée à ces hospitalisations. La population à l'étude se composait de tous les enfants de moins de cinq ans hospitalisés pour gastro-entérite entre le 1^{er} décembre 1999 et le 30 mai 2000 dans sept centres hospitaliers du Québec.

Durant la période à l'étude, 944 hospitalisations éligibles ont été identifiées. La recherche de rotavirus dans les selles a été demandée à 565 occasions (59,9 %). Cette proportion variait de 27,1 à 94,4 % selon les hôpitaux. Sur les 565 épisodes pour lesquelles la recherche a été faite, 405 (71,7 %) se sont révélées positives (étendue : 47,1 – 79,8 %).

Les hospitalisations, les recherches de rotavirus et les recherches positives ont augmenté progressivement, atteignant un maximum en mars pour décroître ensuite jusqu'en mai. De décembre à avril, la proportion d'épisodes avec recherche de rotavirus positive est passée de 51,6 à 78,1 % pour ensuite redescendre à 64,0 % en mai.

Le taux de positivité est au maximum (81,6 %) chez les enfants d'un an et décroît progressivement par la suite pour atteindre 61,5 % à quatre ans. Le taux de positivité est à son minimum avec 48,2 % chez les enfants de zéro à cinq mois. Chez les nourrissons de six à onze mois, ce taux est à 72,1 %.

Comparativement aux enfants avec recherche de rotavirus négative, les enfants avec recherche de rotavirus positive ont présenté plus souvent une atteinte de l'état général, une combinaison de fièvre, de vomissements et de diarrhée et ont nécessité dans une plus large proportion un remplacement liquidien par voie intra-veineuse. Par contre, leur séjour moyen est de 2,8 par rapport à 3,3 jours chez les enfants avec recherche négative. À part la déshydratation, aucune complication ni aucun décès n'a été noté durant la période à l'étude.

En multipliant le nombre moyen d'hospitalisations pour gastro-entérite chez les 0-4 ans pour la période de décembre à mai inclusivement du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1999 par la fraction des hospitalisations attribuable au rotavirus retrouvée dans notre étude (71,7 %), le nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus s'élèverait à environ 2 500 (500 hospitalisations/100 000 personnes-année).

La morbidité associée aux infections à rotavirus bien que réelle est beaucoup moins importante que d'autres infections pour lesquelles il existe présentement un vaccin. Si le développement d'un vaccin à la fois efficace et sécuritaire reste encore à venir après un premier échec, la pertinence d'un programme universel de vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus reste à prouver dans le contexte québécois.

1. INTRODUCTION

Le but du programme de recherche 1998-1999 du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) était de fournir au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) les informations nécessaires à une prise de décision éclairée quant à l'inclusion éventuelle d'un vaccin contre le rotavirus dans les programmes réguliers des vaccinations. Il devait également permettre une évaluation adéquate de l'impact d'un éventuel programme de vaccination en documentant la situation avant l'introduction du vaccin.

Parmi les objectifs du programme, on avait priorisé la mesure de la fréquence des complications (déshydratation, décès, etc.), l'étude de la consommation des services hospitaliers qui découlent des gastro-entérites et l'évaluation de la fraction qui est attribuable aux rotavirus.

Le présent rapport rend compte des résultats du projet de recherche répondant à l'appel d'offres du CIQ et qui visait à :

1. déterminer la proportion des hospitalisations pour gastro-entérite chez les enfants de moins de cinq ans attribuable au rotavirus;
2. faire une analyse descriptive de la morbidité associée à ces hospitalisations.

2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

2.1. Aspects cliniques des infections à rotavirus

Les manifestations cliniques des infections à rotavirus sont liées aux effets de l'infection de la muqueuse intestinale. Les gastro-entérites à rotavirus sont plus souvent associées à de la fièvre élevée et à des vomissements que les gastro-entérites causées par d'autres virus et peuvent même donner des symptômes au niveau des voies respiratoires. La période d'incubation peut varier de douze heures à quatre jours et la durée de la maladie de quatre à huit jours^{1,2}.

Chez les enfants, la maladie peut se manifester par une diarrhée aqueuse bénigne mais peut également donner des diarrhées beaucoup plus sévères accompagnées de vomissements et conduisant à la déshydratation. Chez deux tiers des enfants hospitalisés pour gastro-entérite à rotavirus, on retrouve souvent en plus des manifestations gastro-intestinales usuelles, une élévation transitoire des enzymes hépatiques. L'atteinte hépatique peut souvent exacerber l'anorexie, les vomissements et la léthargie qui accompagnent habituellement les diarrhées. Les complications graves et les rares décès s'expliquent presque exclusivement par la déshydratation, les désordres électrolytiques et l'acidose qui en résulte^{1,2}. Même si les enfants peuvent être infectés plus d'une fois, l'infection initiale dans les premiers mois de vie est la plus susceptible de causer des diarrhées sévères et une déshydratation³.

Transmis par la voie fécale-orale, à la suite de contacts étroits de personne à personne ou par l'intermédiaire d'objets inanimés, les rotavirus sont extrêmement contagieux et stables dans l'environnement. L'hypothèse d'une transmission par les voies respiratoires a également été mentionnée⁴. L'exposition au virus dans des locaux fermés donne lieu inévitablement à une propagation rapide à toutes les personnes susceptibles^{1,2}.

2.2. Impact sur la santé publique

Les infections à rotavirus n'épargnent aucune région du monde et seraient responsables de plus de 125 millions de cas de diarrhée, de 25 % de la mortalité totale due aux maladies diarrhéiques et de 6 % des décès d'enfants de moins de cinq ans. L'impact de la maladie est plus sévère dans les pays en voie de développement où on dénombrait plus de 600 000 décès associés aux diarrhées à rotavirus. Peu importe la population étudiée, de 20 à 40 % des hospitalisations pour gastro-entérite seraient liées aux infections à rotavirus. Les études séro-épidémiologiques montrent qu'à l'âge de quatre ans, presque tous les enfants ont été infectés par le rotavirus. Dans les pays en voie de développement, les diarrhées graves à rotavirus surviennent chez les nourrissons alors que dans les pays développés, la plupart des cas graves arrivent après l'âge d'un an⁵.

2.3. Agent étiologique

Identifiés pour la première fois en 1973 chez des enfants souffrant de gastro-entérite, les rotavirus se sont vite révélés grâce aux études épidémiologiques subséquentes comme la cause principale des gastro-entérites sévères chez tous les enfants à travers le monde. Les rotavirus sont des virus non enveloppés, à ARN bicaténaire et appartiennent à la famille des *Reoviridae*. La façon de classer les groupes de rotavirus s'appuie sur l'antigène de la capsidie interne (VP6) et seul le groupe A joue un rôle étiologique important dans les maladies de l'enfant. Quant aux sérotypes, ils sont définis en fonction de la présence de deux protéines de structure de la capsidie externe, la glycoprotéine VP7 (protéine G) et la protéine VP4 contre lesquelles sont dirigés les anticorps neutralisants. Les sérotypes de G1 à G4 jouent un rôle majeur à travers le monde¹.

2.4. Réponse immunitaire

On ne connaît pas encore avec précision les mécanismes immunitaires de protection contre les infections à rotavirus. La présence d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines VP7 et VP4 de la capsidie externe et d'IgG ou d'IgA dirigées contre la protéine VP6 de la capsidie interne a été associée à une immunité protectrice. La présence d'IgA spécifiques aux rotavirus et dirigées contre la protéine VP6 semble nécessaire à une protection au niveau de la muqueuse intestinale. Le rôle de l'immunité cellulaire est plus en lien avec l'élimination de l'infection. L'immunogénicité des vaccins est le plus souvent mesurée par la séroconversion en IgA ou par le titre d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche vaccinale⁶.

La première infection à rotavirus entraîne chez les enfants une réponse immunitaire spécifique au sérotype. Après une infection initiale, 40 % des enfants sont protégés contre toute infection subséquente, 75 % contre une diarrhée associée à une infection ultérieure et 88 % contre une diarrhée sévère. La protection s'améliore progressivement après les deuxième, troisième et quatrième infections³.

2.5. Vaccins contre les infections à rotavirus

Les premières générations de vaccins évalués chez les enfants étaient d'origine soit bovine soit simienne et étaient atténuées après passage en culture cellulaire. Les premiers essais portant sur des vaccins oraux monovalents ont montré que ces derniers étaient sécuritaires et pouvaient protéger les jeunes enfants contre les diarrhées à rotavirus. L'efficacité variait cependant beaucoup d'un essai à l'autre probablement parce qu'on escomptait une protection croisée contre les différents sérotypes de rotavirus, protection qui en pratique ne s'est pas révélée présente. On en est rapidement venu à la conclusion qu'un vaccin

polyvalent conférant une immunité spécifique contre les rotavirus humains les plus communs donnerait une efficacité beaucoup plus grande⁶.

Quelques sept vaccins expérimentaux sont en phase plus ou moins avancée de développement. Le principe de ces vaccins repose essentiellement sur la sélection de gènes provenant de certains sérotypes de rotavirus humains, gènes qui sont ensuite réassortis dans des souches virales animales appropriées⁵.

Jusqu'à présent, seul le RotaShield^{MC} produit par la compagnie Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics avait passé l'étape de l'homologation aux États-Unis à la Food and Drug Administration (FDA) en août 1998⁷. Ce vaccin réassorti utilise une souche de virus simien (rhésus) qui arbore la protéine VP7, étroitement apparentée à la protéine du sérotype G3 du rotavirus humain. Afin d'obtenir une protection croisée contre les autres sérotypes les plus fréquents, d'autres vaccins réassortis obtenus par substitution d'un gène unique et incorporant les spécificités G1, G2 et G4 du rotavirus humain ont été développés. Après avoir testé leur immunogénicité et leur innocuité individuellement, les quatre souches ont été réunies pour donner un vaccin tétravalent (RRV-TV)⁷.

Des études américaines, finlandaises et vénézuéliennes sur l'efficacité du vaccin ont montré des taux de protection variant de 48 à 68 % contre toutes formes de diarrhée à rotavirus, de 38 à 91 % contre des formes modérées et de 70 à 100 % contre des formes sévères^{8,9,10,11,12}. Dans l'étude finlandaise, les taux d'efficacité pour prévenir les visites chez un médecin, les visites à une clinique externe d'un centre hospitalier et l'hospitalisation étaient respectivement de 69, 96 et 100 %¹⁰.

Dans les essais contrôlés, le vaccin contre les infections à rotavirus semblait bien toléré et les effets indésirables remarqués plus souvent chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants recevant le placebo étaient, trois à cinq jours après la vaccination, la fièvre supérieure ou égale à 38 °C, la fièvre supérieure ou égale à 39 °C, une diminution d'appétit, une irritabilité et une diminution de l'activité⁸⁻¹².

Pour l'ensemble des essais contrôlés, on a dénombré cinq invaginations intestinales (0,05 %) sur un total de 10 054 vaccinés comparativement à une invagination chez les 4 633 enfants ayant reçu le placebo⁷. La différence dans le taux d'invaginations entre les deux groupes n'était pas significative au point de vue statistique et les taux observés ne dépassaient pas les taux attendus dans des populations comparables¹³. Aucune de ces études n'avait cependant la puissance statistique requise pour pouvoir détecter des différences significatives de cet ordre de grandeur. Se basant sur ces données préliminaires, le fabricant américain du vaccin a ajouté l'invagination intestinale comme effet indésirable potentiel dans la notice accompagnant le produit et l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ainsi que l'American Academy of Pediatrics (AAP) recommandait la mise en place d'une surveillance post-homologation des effets indésirables^{7,14}.

Dans les analyses coûts-bénéfices, le vaccin, les hospitalisations, les visites en salle d'urgence ou en cabinet privé entrent dans les coûts directs (médicaux) alors que les journées de travail perdues par les parents représentent l'essentiel des coûts indirects (sociétaux). Quelques études se sont penchées sur l'analyse coûts-bénéfices d'un programme de vaccination contre les infections à rotavirus qui utiliserait un vaccin vivant oral tétravalent nécessitant trois doses à 2, 4 et 6 mois de vie^{15,16,17}.

En prenant pour hypothèse que l'efficacité du vaccin à prévenir les hospitalisations, les visites à l'urgence, les visites chez le médecin et toutes formes de diarrhée à rotavirus est respectivement de 85, 75, 70 et 50 %, Tucker *et al.* ont estimé qu'un programme de vaccination préviendrait aux États-Unis 1,08 million d'épisodes de diarrhée, 227 000 visites chez le médecin, 95 000 visites en salle d'urgence, 34 000 hospitalisations et 13 décès dans une cohorte de 3,9 millions d'enfants durant leurs cinq premières années de vie. Malgré cela, un tel programme, si le prix du vaccin s'élevait à 20 \$, coûterait 289 millions de dollars au système de santé mais ferait épargner 296 millions à la société. Le système de santé n'économiserait qu'au moment où le prix unitaire du vaccin serait inférieur à 9 \$¹⁶.

En tenant compte de l'impact que les infections à rotavirus ont sur le système de santé américain et sur la société en général et en prenant l'efficacité et l'innocuité du vaccin pour acquises, l'AAP et l'ACIP avaient tous deux recommandé en décembre 1998 et en mars 1999 respectivement, un programme universel de vaccination visant tous les nourrissons à partir de l'âge de deux mois^{7,14}.

Cependant, devant le nombre de cas d'invagination intestinale chez des vaccinés rapportés au Vaccine Adverse Event Reporting System* de septembre 1998 à juillet 1999 et se basant sur l'analyse préliminaire de données de surveillance dans deux états américains, les Centers for Diseases Control (CDC) recommandaient en juillet 1999 de différer jusqu'à nouvel ordre la vaccination avec le RRV-TV¹⁸. Le 15 octobre 1999, Wyeth Lederle annonçait le retrait du marché du Rotashields^{MC} et le rappel des doses de vaccin en circulation¹⁹.

Chang *et al.* ont analysé les banques de données hospitalières pour l'État de New-York de 1989 à 1998 et ont examiné l'incidence de base et les tendances temporelles des invaginations intestinales et des diarrhées à rotavirus sans pouvoir trouver d'augmentation notable dans l'incidence des invaginations intestinales dans la période de neuf mois suivant l'introduction du vaccin²⁰.

* le système de surveillance américain des effets adverses associés de façon temporelle aux vaccins mis en place par la FDA et les CDC.

Par contre, deux études ont démontré une forte association entre le RRV-TV et le risque d'invagination intestinale. Murphy *et al.*, dans une étude comparant 429 enfants de moins d'un an ayant présenté une invagination intestinale avec 1763 témoins ont constaté que 17,2 % des cas avaient reçu le vaccin RRV-TV contre 12,8 % des témoins. Le risque d'invagination intestinale était 21,7 fois plus élevé (IC 95 % : 9,6 à 48,9) trois à quatorze jours après une première dose de RRV-TV. L'implantation d'un programme national de vaccination engendrait un cas d'invagination intestinale pour tous les 4 670 à 9 474 enfants vaccinés²¹.

Dans l'autre étude, Kramarz *et al.* ont évalué le risque d'invagination intestinale après l'introduction du RRV-TV chez 463 277 enfants faisant partie de dix organisations de soins de santé américaines. Parmi les enfants non vaccinés, le taux d'incidence des invaginations intestinales était de 25/100 000 personnes-année et de 340/100 000 dans la période de trois à sept jours après la vaccination. Le ratio de risque après une première dose était de 30,4²². Les deux études concluaient que la forte association entre le RRV-TV et l'invagination intestinale militait en faveur d'une relation causale.

Avant le retrait du vaccin, l'Organisation mondiale de la santé avait encouragé l'utilisation du vaccin contre les infections à rotavirus dans les pays industrialisés. Elle trouvait cependant que l'introduction d'un tel vaccin dans les programmes de vaccination des pays en voie de développement devait être différée jusqu'à ce que des données plus probantes sur son efficacité dans de tels contextes soient disponibles⁵.

Malgré le retrait du Rotashields^{MC}, les recherches sur la mise au point d'un vaccin aussi efficace mais plus sécuritaire se poursuivent et pourraient conduire d'ici quelques années à l'homologation d'un nouveau produit²³.

2.6. Proportion des gastro-entérites attribuables au rotavirus

Les infections à rotavirus ne font pas partie des maladies à déclaration obligatoire ni au Canada ni aux États-Unis. Les connaissances épidémiologiques de la maladie sont tirées d'études séro-épidémiologiques, de recherches étiologiques des diarrhées virales dans des cohortes de jeunes enfants suivis de manière prospective et dans l'évaluation des tendances temporelles des hospitalisations pour gastro-entérite.

Les études séro-épidémiologiques tendent à montrer que les enfants auront tous subi au moins une infection à rotavirus avant d'entrer à l'école^{1,2}. La proportion des gastro-entérites attribuables au rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans et les taux d'incidence varient d'une étude à l'autre en fonction de la population étudiée (enfants dans le communauté ou enfants hospitalisés, clientèle pédiatrique ou clientèle de médecine générale) et de la période étudiée (année entière ou période reconnue d'activité intense).

En Angleterre et au pays de Galles, en se basant sur les signalements de diarrhée faits par des établissements sentinelles de médecine générale à une unité de recherche du Royal College of General Practitioners de janvier 1992 à décembre 1996 et en analysant les résultats d'identification fécale transmis au Communicable Disease Surveillance Center à Londres pour la même période, Djuretic *et al.* ont estimé à 29 % (IC à 95 % : 24 à 34 %) la proportion des épisodes attribuables au rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans²⁴.

Dans une étude auprès d'une communauté autrichienne totalisant 6 969 enfants de quatre ans et moins et comprenant quatre cliniques et deux hôpitaux pédiatriques, 171 enfants (2,4 %) ont souffert d'une gastro-entérite acquise dans la communauté de décembre 1997 à mai 1998. On a retrouvé du rotavirus chez 49 (34 %) enfants parmi les 144 enfants qui ont eu une recherche virale dans les selles²⁵.

De janvier 1974 à juillet 1982, des chercheurs ont détecté le rotavirus dans les selles de 34,5 % des 1 537 enfants hospitalisés pour gastro-entérite dans un hôpital pédiatrique de Washington. Durant toute la période à l'étude, on commençait toujours à détecter le rotavirus entre le début de novembre et la fin décembre. L'activité était à son maximum aux mois de janvier et février et le rotavirus n'était jamais détecté de juillet à octobre inclusivement²⁶.

Voulant déterminer l'étiologie virale des diarrhées acquises dans la communauté, Waters *et al.* ont recherché le rotavirus dans les selles d'enfants avec diarrhées se présentant soit à une urgence d'un hôpital soit à une clinique pédiatrique soit à un centre de soins pour enfants du 1^{er} novembre 1997 au 30 juin 1998 dans la région métropolitaine de Toronto. Sur 2 524 enfants avec diarrhée, 1 386 (55 %) ont été testés pour la présence de rotavirus dans les selles et parmi ces derniers, 437 (32 %), étaient porteurs du virus en question²⁷. La même équipe de recherche a également tenté d'identifier le rotavirus chez des enfants de moins de cinq ans hospitalisés dans 18 hôpitaux de la région métropolitaine de Toronto durant la même période de temps. La recherche de rotavirus a été faite chez 1 001 enfants hospitalisés (65 % de tous les enfants hospitalisés pour diarrhée) et s'est révélée positive chez 37 %. Le taux de positivité grimpeait cependant à 70 % chez les enfants de 6 à 36 mois durant les mois d'avril et de mai²⁸.

Malgré la simplicité et l'efficacité des solutions électrolytiques buvables pour la prévention de la déshydratation, Koopman *et al.* évaluaient à 11 % le taux d'hospitalisation des enfants souffrant de gastro-entérite à rotavirus²⁹. Dans une évaluation économique des effets du vaccin contre les infections à rotavirus, Takala *et al.* ont suivi pendant deux saisons d'activité du rotavirus, 2 282 enfants qui avaient reçu soit un placebo soit un vaccin RRV-TV. Parmi les 1 207 enfants qui avaient reçu le placebo, on a dénombré un total de 795 gastro-entérites dont 188 (23,6 %) causées par le rotavirus. Parmi ces 188 épisodes de gastro-entérites à rotavirus, 20 (10,6 %) ont nécessité une hospitalisation¹⁷.

2.7. Hospitalisations pour gastro-entérites à rotavirus

Plusieurs études ont tenté d'estimer le nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérites à rotavirus soit en menant des activités de surveillance en laboratoire soit en se basant sur les banques de données hospitalières.

À partir des banques de données hospitalières et des données de laboratoire, le taux annuel d'hospitalisation pour gastro-entérite à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans a été estimé à un peu plus de 300/100 000 personnes en Nouvelle-Zélande et à environ 250/100 000 en Espagne^{30,31}. Dans l'étude précitée de Toronto, le taux d'hospitalisation pour la saison épidémique a été estimé à 130 hospitalisations/100 000 personnes²⁸.

En recueillant des données de 88 laboratoires d'hôpitaux d'Amérique du Nord pour la période de janvier 1984 à décembre 1988, Le Baron *et al.* ont pu montrer que le pic annuel d'activité pour le rotavirus apparaissait tard en automne dans le sud-ouest américain, progressait d'ouest en est à travers les États-Unis et touchait le nord-est américain et les provinces maritimes en avril-mai³². Cette étude confirmait ce que les premières recherches tentant d'estimer le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérites à rotavirus avaient trouvé : le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérites suivait la même progression spatio-temporelle mise en évidence par le réseau de laboratoires et le pic saisonnier d'hospitalisations pour gastro-entérite était probablement dû au rotavirus³³.

Jin *et al.* ont examiné les tendances temporelles des hospitalisations pour diarrhée aux États-Unis de 1979 à 1992 pour estimer la proportion de ces hospitalisations qui pouvaient être attribuables au rotavirus³⁴. Comme il n'existait pas durant cette période de code spécifique pour les infections à rotavirus dans la 9^e édition de la Classification internationale des maladies (CIM-9), ils ont utilisé deux méthodes indirectes pour parvenir à leurs fins. La première méthode consistait à évaluer le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus en soustrayant le nombre total d'hospitalisations pour diarrhée durant la période estivale (mai-octobre) du nombre total d'hospitalisations pour diarrhée durant la période hivernale (novembre-avril), l'hypothèse de départ voulant que les hospitalisations excédentaires soient dues au rotavirus. Dans la deuxième méthode, ils ont calculé le nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus en multipliant la proportion de gastro-entérites à rotavirus retrouvées chez des enfants hospitalisés pour diarrhée dans un hôpital pédiatrique de Washington par le nombre total d'hospitalisations pour diarrhée aux États-Unis. Les deux façons de calculer donnaient des résultats très similaires : environ 55 000 hospitalisations par année seraient dues au rotavirus.

2.8. Nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite au Québec

Comme mentionné à la section précédente, il n'existe pas dans la CIM-9 de codes spécifiques aux infections à rotavirus. Le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérite doit être estimé à partir des hospitalisations pour lesquels un des diagnostics suivants apparaît au diagnostic principal ou à un des diagnostics secondaires :

- 008.6 Entérite due à un virus précisé
- 008.8 Autres micro-organismes non classés ailleurs
- 009.0 Colite, entérite et gastro-entérite infectieuse,
- 009.1 Colite, entérite et gastro-entérite d'origine présumée infectieuse
- 009.2 Diarrhée infectieuse
- 009.3 Diarrhée d'origine présumée infectieuse
- 558.9 Autres colites et gastro-entérites non infectieuses

Entre le 1^{er} avril 1998 et le 31 mars 1999, 5 227 épisodes d'hospitalisations pour gastro-entérite ont été dénombrés dans la banque du Système de maintenance et d'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (Med-Echo) chez les enfants de moins de cinq ans pour le Québec : 2 996 (57,3 %) avec le code 558.9 (160 au diagnostic principal et 836 au diagnostic secondaire), 1 161 (22,2 %) avec le code 008.8 (887 au diagnostic principal et 274 au diagnostic secondaire), 861 (16,5 %) avec le code 008.6 (622 au diagnostic principal et 239 au diagnostic secondaire) et 209 (4,0 %) avec le code 009 (163 au diagnostic principal et 46 au diagnostic secondaire). En admettant l'hypothèse que les infections à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans représentent 30 % des hospitalisations pour gastro-entérite, on peut estimer que le rotavirus pourrait être responsable d'environ 1 500 hospitalisations chaque année au Québec.

La répartition des différents codes utilisés pour les gastro-entérites dans la banque Med-Echo est semblable à celle que Jin *et al.* ont retrouvée dans le National Hospital Discharge Survey. Ils ont estimé que, sur les 176 775 hospitalisations annuelles ayant une gastro-entérite comme diagnostic principal ou secondaire, 55 000 (31,1 %) étaient attribuables au rotavirus. Parmi l'ensemble des hospitalisations, 75,3 % avaient comme code 558.9, 20,2 % 008.6 ou 008.8 et 4,4 % 009³⁴.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1. Population à l'étude

La population à l'étude se composait de tous les enfants de moins de cinq ans hospitalisés pour gastro-entérite entre le 1^{er} décembre 1999 et le 30 mai 2000 dans les sept centres hospitaliers suivants : l'Hôpital régional de Rimouski, le Centre hospitalier de la Sagamie, le pavillon pédiatrique du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), le Centre universitaire de santé de l'Estrie (CUSE), l'Hôpital Ste-Justine, le Centre hospitalier de Gatineau et l'Hôtel-Dieu de Saint-Jérôme. Ces hôpitaux ont été sélectionnés parce qu'ils avaient eu durant l'année financière 1996-1997 un minimum de 100 hospitalisations pour gastro-entérite chez des enfants de moins de cinq ans et parce qu'ils possédaient les capacités techniques de procéder à une recherche de rotavirus dans les selles par une méthode de laboratoire reconnue (épreuve immuno-enzymatique [ELISA] ou agglutination au latex). De plus, durant la période visée, les tests avaient été utilisés de façon routinière.

Parmi les sept hôpitaux sélectionnés, quatre utilisaient comme méthode de détection le Pathfinder™ de la compagnie Sanofi Diagnostics Pasteur et deux, le Testpack Rotavirus™ de la compagnie Abbott. Ces deux tests de laboratoire ont recours à une méthode ELISA et ont une sensibilité (97 et 98 %, respectivement) et une spécificité (96 et 98 %, respectivement) comparables^{35,36}. Quant à l'autre hôpital, il utilisait le Rotalex™ de la compagnie Diagnostica, basé sur l'agglutination au latex. Sa sensibilité a été estimée à 88 % et sa spécificité à 100 %³⁷.

La période étudiée a été choisie parce qu'elle correspond selon la littérature au début et à la fin de la recrudescence du rotavirus dans la région nord-est de l'Amérique du Nord. De plus, à cause des demandes accrues de recherche de rotavirus dans les selles par les cliniciens durant cette période et parce que l'analyse par ELISA s'effectue par lot, les services de laboratoire ne trouvent justifié d'employer un technicien que pour cette période. En dehors de cette période, les coûts pour procéder aux tests de laboratoire par ELISA deviendraient prohibitifs.

Dans chaque centre hospitalier sélectionné, les chefs des départements de pédiatrie ont été contactés et ont donné leur accord pour participer au projet. Chaque chef de département informait par la suite les pédiatres ayant des privilèges d'hospitalisation et leur demandait de rechercher, dans les premières 48 heures d'hospitalisation, la présence de rotavirus chez tout enfant de moins de cinq ans hospitalisé pour investiguer ou traiter toute gastro-entérite.

3.2. Cueillette de données

Les hospitalisations associées à une gastro-entérite ont été identifiées par Med-Echo. Après avoir obtenu l'autorisation du directeur des services professionnels, nous avons demandé au service des archives de chaque hôpital de rechercher à l'aide du fichier Med-Echo local, pour la période mentionnée précédemment, les épisodes d'hospitalisation ayant les codes 008.6, 008.8, 009.0, 009.1, 009.2, 009.3 ou 558.9 comme diagnostic principal ou secondaire et de mettre à notre disposition les dossiers hospitaliers.

Tous les épisodes d'hospitalisation pour gastro-entérite dans les sept centres hospitaliers sélectionnés entre le 1^{er} décembre 1999 et le 31 mai 2000 ont été révisés au moyen d'un questionnaire standardisé (voir l'annexe 1). Les données colligées ont été saisies dans une base de données Epi Info, Version 6 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA).

Évaluation du nombre annuel d'hospitalisations attribuables au rotavirus chez les enfants de quatre ans et moins

Nous avons extrait du fichier Med-Echo le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérite (008.6, 008.8, 009, 558.9) du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1999 pour l'ensemble du Québec. La première façon d'évaluer le nombre annuel d'hospitalisations attribuables au rotavirus chez les enfants de quatre ans et moins au Québec, a été d'appliquer la proportion globale de recherche de rotavirus positive parmi les enfants ayant subi une recherche au nombre moyen d'hospitalisations pour diarrhée de décembre à mai pour la période citée plus haut. Comme l'activité du rotavirus se fait probablement sentir un peu avant et un peu après la période d'activité plus intense (de décembre à mai), les proportions de recherche de rotavirus positive retrouvées en décembre et en mai ont également été appliquées sur le nombre moyen d'hospitalisations pour diarrhée en novembre et en juin respectivement.

La deuxième façon s'inspire des études publiées utilisant les banques de données hospitalières. Elle consiste à soustraire du nombre moyen d'hospitalisations pour diarrhée de décembre à mai (période de six mois pendant laquelle l'activité du rotavirus est considérée à son plus haut), le nombre moyen d'hospitalisations pour diarrhée de juin à novembre (période de six mois pendant laquelle l'activité du rotavirus est considérée à son plus bas) en prenant comme hypothèse que le nombre excédentaire est entièrement dû au rotavirus.

3.3. Calcul des coûts hospitaliers

Le système d'évaluation des performances hospitalières mis à la disposition des administrateurs d'hôpitaux par le ministère de la Santé et des services sociaux a servi au calcul des coûts hospitaliers³⁸. Ce calcul est basé sur l'indice du niveau d'intensité relative des ressources utilisées (NIRRU) attribué à chaque hospitalisation classée selon son APR-DRG (*All Patient Refined-Diagnosis Related Groups*), ces deux variables étant présentes dans le fichier Med-Echo pour chaque épisode d'hospitalisation.

L'APR-DRG distinguent 1 530 séjours hospitaliers considérés comme similaires tant au niveau de l'aspect clinique qu'au niveau de la consommation des ressources hospitalières. Ils sont déterminés selon le diagnostic, la gravité de la maladie et la probabilité d'issues défavorables.

Chaque APR-DRG se voit ensuite attribué un NIRRU qui est un indice fondé sur le coût calculé pour chaque APR-DRG pour des patients typiques hospitalisés au Maryland en 1994 et 1995. Le coût de chaque APR-DRG est ensuite divisé par le coût moyen de toutes les hospitalisations pour pouvoir être exprimé en indice relatif de coût par hospitalisation. Chaque NIRRU est ensuite ajusté pour s'adapter à la situation québécoise. Cet ajustement est basé sur les écarts de durées moyennes de séjour par APR-DRG (durée en général plus longue au Québec qu'au Maryland), tout en tenant compte du fait que les jours de fin d'hospitalisation utilisent moins de ressources.

Tenant compte des coûts nets par champs d'activité identifiés à partir des rapports financiers et statistiques de chaque hôpital de soins aigus du Québec, on peut calculer le coût moyen d'un épisode d'hospitalisation en soins de courte durée en divisant le coût total des épisodes d'hospitalisation par le nombre total d'épisodes d'hospitalisations. Le coût moyen d'un épisode d'hospitalisation en soins de courte durée a été estimé pour l'année financière 1998-1999 à 2 953 \$*. Connaissant le NIRRU d'un épisode d'hospitalisation, il est dès lors possible d'en estimer le coût en multipliant le coût moyen provincial des hospitalisations pour des soins de courte durée par le NIRRU.

* Données fournies par M. Daniel Labbé, économiste au Service des indicateurs et de la mesure de la performance à la Direction générale de la planification stratégique et de l'évaluation du ministère de la Santé et des Services sociaux.

3.4. Considérations éthiques

Le projet de recherche a été évalué par le Comité d'éthique sur la recherche de la Direction de la santé publique de Montréal-Centre. Le projet a également été soumis pour approbation au Directeur des services professionnels de chaque centre hospitalier choisi.

4. RÉSULTATS

4.1. Éligibilité

Des 1 069 épisodes d'hospitalisations identifiés par Med-Echo dans les sept centres hospitaliers, 28 n'ont pu être analysés, les dossiers des patients n'étant pas disponibles (voir la figure 1).

Des 1 041 épisodes révisés, 97 ont été exclus des analyses ultérieures : sept parce que les patients résidaient hors du Québec, neuf parce que la gastro-entérite présente au moment de l'admission n'avait pas de lien avec la raison de l'admission et 81 parce qu'il s'agissait d'infections nosocomiales. Parmi les 81 épisodes de gastro-entérite nosocomiale, 71 infections étaient dues au rotavirus, 1 à *Clostridium difficile* et pour 9, l'organisme causal n'a pu être identifié.

4.2. Caractéristiques des hospitalisations

Pendant la période de l'étude, 913 personnes ont été hospitalisées totalisant 944 hospitalisations : 883 (96,9 %) personnes ont été hospitalisées à une reprise, 26 (2,8 %) hospitalisées deux fois, dont 23 (2,5 %) à moins d'une semaine d'intervalle et 3 (0,3 %) à 30 jours ou plus d'intervalle et finalement 3 (0,3 %) personnes ont été hospitalisées trois fois à une journée d'intervalle entre chaque hospitalisation.

Les caractéristiques générales des épisodes d'hospitalisations apparaissent aux tableaux 1 et 2. Le ratio garçon/fille est approximativement de 1 pour 1. Plus de la moitié des enfants hospitalisés ont un an ou moins et la moyenne d'âge est de 1,5 an. Chez les enfants de moins d'un an, l'âge médian est de six mois. La grande majorité des enfants (74,6 %) présentaient à l'admission des vomissements et des selles liquides, 11,9 % des vomissements sans selles liquides et 10,9 % des selles liquides sans vomissements.

Parmi les 835 épisodes pour lesquels cette information était disponible, la gastro-entérite était indiquée comme raison d'admission chez 440 (52,7 %), la gastro-entérite avec mention de déshydratation chez 169 (20,2 %), la gastro-entérite avec mention d'une autre maladie chez 76 (9,1 %) et finalement, une autre raison que la gastro-entérite était évoquée pour 150 (18,0 %) épisodes.

Sur les 944 hospitalisations, 263 (27,9 %) ont eu lieu au pavillon pédiatrique du CHUL, 220 (23,3 %) à l'Hôpital Ste-Justine, 157 (16,6 %) au Centre hospitalier de la Sagamie, 116 (12,3 %) à l'Hôtel-Dieu de Saint-Jérôme, 100 (10,6 %) au CUSE, 70 (7,4 %) au Centre hospitalier de Gatineau et finalement 18 (1,9 %) à l'Hôpital régional de Rimouski. C'est aux mois de mars et avril que l'on retrouve non seulement les plus grands nombres

d'hospitalisations mais aussi la proportion la plus élevée de recherche positive de rotavirus parmi les enfants qui ont subi le test.

Pour l'ensemble des 944 épisodes analysés, la recherche de rotavirus dans les selles a été demandée chez 565 cas (59,9 %). Cette proportion varie de 27,1 à 94,4 % selon les hôpitaux. Sur les 565 épisodes pour lesquelles la recherche a été faite, 405 (71,7 %) se sont révélées positives (étendue : 47,1 – 79,8). Bien que la proportion des épisodes ayant eu une recherche de rotavirus et que le taux de positivité varient d'un hôpital à l'autre, il n'y pas de corrélation statistiquement significative entre les deux (Spearman rank correlation coefficient = - 0.14, P[r > ou < -0.14] <.05).

Comme on peut le voir sur la figure 2, le nombre d'hospitalisations, le nombre de recherches de rotavirus et le nombre de recherches positives augmentent progressivement, atteignant un maximum en mars pour décroître ensuite jusqu'au mois de mai. Il est difficile de déceler une tendance quelconque quant à la proportion d'hospitalisations avec recherche de rotavirus sur l'ensemble des hospitalisations. Cependant, la proportion d'épisodes avec recherche de rotavirus positive sur le nombre d'épisodes avec recherche de rotavirus est à la hausse, passant de décembre à avril, de 51,6 à 78,1 % ($\chi^2_{\text{tendance linéaire}}=2,68$, $p=0.10$).

Parmi les enfants de sexe masculin, 53,1 % ont eu une recherche de rotavirus par rapport à 46,9 % chez les filles ($p=.006$). La recherche de rotavirus dans les selles semble se faire plus fréquemment chez les plus jeunes enfants. Parmi les enfants qui ont eu une recherche, 64 % ont un an ou moins alors que cette proportion est à 47,8 % chez les enfants sans recherche. L'âge moyen des enfants qui ont eu une recherche est de 1,3 an par rapport à 1,7 chez les enfants qui n'ont pas eu de recherche ($p< .001$). La proportion des enfants présentant à l'admission de la fièvre, des douleurs abdominales ou une combinaison de fièvre, de vomissement et de diarrhée est comparable dans les deux groupes. Par contre, la proportion d'enfant présentant une atteinte de l'état général à l'admission, le séjour moyen et le nombre de jours avec soluté intra-veineux sont plus grands chez les enfants qui ont eu une recherche de rotavirus (voir le tableau 3).

Le taux de positivité est au maximum (81,6 %) chez les enfants d'un an et décroît progressivement par la suite pour atteindre 61,5 % à quatre ans. C'est chez les enfants de zéro à cinq mois que le taux de positivité est à son minimum avec 48,2 %. Chez les nourrissons de 6 à 11 mois, ce taux est à 72,1 %.

Parmi l'ensemble des épisodes, 68,3 % ont duré deux journées ou moins. Le séjour moyen et médian est de 2,5 et 2 jours respectivement.

Comparativement aux enfants chez qui la recherche pour le rotavirus a été négative, les enfants dont la recherche du rotavirus a été positive ont présenté plus souvent une atteinte de l'état général, une combinaison de fièvre, de vomissements et de diarrhée et ont nécessité dans une plus large proportion un remplacement liquidien par voie intra-veineuse. Par contre, leur séjour moyen est de 2,8 journées par rapport à 3,3 journées chez les enfants avec recherche négative (voir le tableau 4).

À part la déshydratation, aucune complication ni aucun décès n'a été recensé durant la période à l'étude. Deux patients ont été admis aux soins intensifs à cause de la gravité de leur gastro-entérite, une demi-journée pour l'un et trois jours pour l'autre. La recherche de rotavirus s'était avérée positive pour les deux.

4.3. Évaluation du nombre et de la proportion d'hospitalisations attribuables au rotavirus au Québec

Du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1999, le nombre annuel moyen d'hospitalisations avec une gastro-entérite (008.8, 008.8, 009, 558.9) comme diagnostic principal ou secondaire s'élevait à 4 865 (étendue : 4 184 à 5 260) pour une période de douze mois, à 3 427 (étendue : 2 928 à 3 983) pour la période de décembre à mai inclusivement et à 310 et 265 pour les mois de juin et de novembre respectivement (voir le tableau 4). En prenant comme hypothèse que la fraction des hospitalisations pour gastro-entérite attribuable au rotavirus est de 70 % de décembre à mai et de 50 % en novembre et en juin, le nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus s'élèverait à 2 687.

Une façon alternative d'évaluer le nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus est de calculer le nombre excédentaire d'hospitalisation pour gastro-entérite durant les mois de décembre à mai en supposant que l'excédent est entièrement attribuable au rotavirus (voir la figure 3). Du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1999, le nombre moyen d'hospitalisations avec gastro-entérite de juin à novembre a été de 1 421. De décembre à mai, le nombre moyen d'hospitalisations a été de 3 444. Le nombre annuel moyen d'hospitalisations attribuables au rotavirus atteindrait à 2 023.

En supposant qu'il y ait de 2 000 à 2 500 hospitalisations par année pour gastro-entérite à rotavirus au Québec chez les 0 - 4 ans, le taux d'hospitalisation serait de 449,4 à 561,7/100 000 personnes-année pour ce groupe d'âge.

4.4. Calcul des coûts hospitaliers

À partir du fichier Med-Echo, nous avons pu obtenir un NIRRU pour les 3 834 hospitalisations survenues au Québec entre le 1^{er} avril 1998 et le 31 mars 1999 et qui avaient un des codes CIM-9 de gastro-entérite comme diagnostic principal. Sur ces 3 834 hospitalisations, 3 752 (97,9 %) avait le même APR-DRG (182, c.-à-d. gastro-entérite non infectieuse ou douleur abdominale). Le NIRRU moyen pour l'ensemble de ces hospitalisations est de 0,393. Le coût moyen d'une hospitalisation est donc de 1 161 \$ (2 953 \$ x 0,393). En prenant comme hypothèse que le coût moyen d'une hospitalisation pour laquelle un des codes CIM-9 de gastro-entérite apparaît comme diagnostic principal s'applique aux hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus, le coût total pour les 2 000 à 2 500 hospitalisations annuelles pour gastro-entérite à rotavirus serait de 2 321 058 \$ à 2 901 323 \$.

5. DISCUSSION

Notre étude confirme que la grande majorité des gastro-entérites chez les enfants de moins de cinq ans qui nécessitent une hospitalisation durant les périodes hivernale et printanière sont attribuables au rotavirus.

Bien que notre échantillon d'hôpitaux de soins aigus ne soit pas aléatoire, le fait qu'il y ait des hôpitaux en milieu urbain et semi-urbain, des hôpitaux spécialisés et généraux de sept régions réparties à travers le Québec, nous porte à croire que les résultats sont généralisables.

Malgré le mot d'ordre lancé auprès des sept hôpitaux participants de rechercher systématiquement le rotavirus chez les enfants admis pour gastro-entérite, ces derniers ont eu une recherche de rotavirus dans une proportion de 59,9 %, proportion qui se compare avec celle obtenue dans l'étude de Ford-Jones *et al.* où 65 % des enfants hospitalisés pour diarrhée dans un des 18 hôpitaux participants de Toronto ont eu une recherche de rotavirus²⁸. Dans une étude sur l'étiologie des diarrhées sanguinolentes aux États-Unis, 62,6 % des patients éligibles ont eu une culture de selles lorsqu'ils se sont présentés à l'urgence d'un des 11 hôpitaux sentinelles³⁹. Ce niveau de réponse semble donc usuel dans ce type de projet. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette participation sub-optimale. La directive peut ne pas avoir été entendue par tous les cliniciens des hôpitaux participants. Il est aussi possible que ces derniers ne veuillent pas prescrire un test qui engendre des coûts et dont les résultats ne modifieront pas le traitement du cas.

Dans notre étude, 71,7 % des gastro-entérites chez les enfants qui ont eu un test étaient causées par le rotavirus. Il est possible que cette proportion surestime la fraction des hospitalisations attribuable au rotavirus. Comparativement aux enfants qui ont eu des tests, les enfants qui n'en ont pas eu étaient en moyenne légèrement plus vieux (1,7 an vs 1,3 an ; $p < 0.001$), plus souvent de sexe féminin (55,9 vs 46,9 % ; $p = 0.006$), présentaient moins souvent une atteinte de l'état général à l'admission (15,0 vs 21,3 % ; $p = 0.02$) et ont eu un séjour hospitalier légèrement plus court (2,9 vs 1,9 jour ; $p < 0.001$), tous des facteurs associés à un taux de positivité plus faible. Dans l'étude de Toronto, le rotavirus a été retrouvé chez seulement 37 % des enfants hospitalisés qui avaient eu une recherche de rotavirus²⁸ mais la période à l'étude comprenait les mois de novembre et de juin, deux mois où l'activité du rotavirus est probablement beaucoup plus basse. Par contre, dans la même étude, la proportion des gastro-entérites causées par le rotavirus s'élevait à 70 % chez les enfants de 6 à 36 mois en avril et en mai.

Au Québec, le nombre annuel d'hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus chez les 0-4 ans pourrait se situer entre 2 000 et 2 500, représenterait entre 40 et 50 % de toutes les hospitalisations pour gastro-entérite dans ce groupe d'âge et des taux d'hospitalisation d'environ 450 hospitalisations/100 000 personnes-année. Dans les études récentes basées

sur l'analyse des banques de données hospitalières et de données de laboratoire, les pourcentages des hospitalisations pour gastro-entérite attribuable au rotavirus et les taux d'hospitalisation se situaient respectivement pour les 0-4 ans à 25,3 % et à 250/100 000 en Espagne³¹ et à 34 % et à 339/100 000 en Nouvelle-Zélande³⁰. En Finlande, on a estimé que le rotavirus avait été responsable de 54 % des hospitalisations pour gastro-entérite de 1985 à 1995⁴⁰ et aux Pays-Bas, ce pourcentage a été évalué à 58 % pour 1996⁴¹.

Lors de la révision des dossiers, aucune complication hormis la déshydratation n'a été notée. Nous n'avons pas non plus relevé de décès. Il aurait été étonnant qu'il en soit autrement à cause de la courte période d'observation et du nombre attendu qui est probablement près de zéro. Aux États-Unis, on a estimé à 20, le nombre annuel décès associé aux gastro-entérites à rotavirus³³. Cette estimation est basée sur l'analyse des tendances temporelles des décès associés aux gastro-entérites de 1968 à 1991. Durant les années observées, plus de 90 % des décès n'ont pas de diagnostics étiologiques précis et il n'existait pas de code CIM-9 identifiant la gastro-entérite à rotavirus. Aucun décès ne peut donc être attribué directement au rotavirus. Mais comme l'évolution des décès associés aux gastro-entérites suivait les mêmes tendances spatio-temporelles que les gastro-entérites à rotavirus, on en est arrivé à conclure que le nombre excédentaire de décès durant les périodes hivernales par rapport aux périodes estivales était entièrement dû au rotavirus. Cependant le nombre annuel de décès associé aux gastro-entérites est passé de 1 100 en 1968 à 300 en 1991 et l'excédent hivernal de décès n'était plus noté dans les dernières années de l'étude. Il est possible que ce nombre ait encore diminué depuis les dix dernières années. De plus, il serait pour le moins hasardeux d'extrapoler pour le Québec ou pour le Canada un nombre de décès attribuable au rotavirus à partir de chiffres venant d'un pays où le système de santé souffre de graves déficiences⁴².

Le coût moyen d'une hospitalisation pour gastro-entérite à rotavirus a été évalué à 1 161 \$ dans notre étude. Dans l'analyse coût-efficacité de Tucker *et al.*, le coût d'une hospitalisation pour gastro-entérite à rotavirus avait été évalué à plus du double, soit 3 622 \$ mais les coûts hospitaliers sont toujours plus élevés aux États-Unis¹⁶. De plus, les coûts de l'hospitalisation incluaient les honoraires médicaux et se basaient sur un séjour moyen de 3,4 jours. Au Québec, le coût moyen d'un séjour en centre hospitalier de soins aigus n'incluent pas les honoraires médicaux et dans notre étude, le séjour moyen pour l'ensemble des hospitalisations étaient de 2,5 jours.

6. CONCLUSION

La morbidité associée aux infections à rotavirus bien que réelle est beaucoup moins importante que celle associée à d'autres infections pour lesquelles il existe présentement un vaccin. En effet, les infections à méningocoques, les infections à pneumocoques et la varicelle entraînent moins d'hospitalisations mais les coûts hospitaliers, les complications, les séquelles à long terme et la létalité associées sont beaucoup plus importantes^{43,44,45}.

Même si les coûts associés aux hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus pourraient s'élever à plus de 2 millions de dollars, ce montant représente probablement autour de 10 % de l'ensemble des coûts associés aux infections à rotavirus. Selon les analyses coûts-efficacité, le quart des coûts totaux est expliqué par les dépenses médicales (coûts directs) dont 66 % proviennent des hospitalisations et les trois quarts s'expliquent par les dépenses non médicales (coût indirects ou sociétaux) dont plus de 90 % proviennent des pertes de revenu d'emploi du parent¹⁶.

Si le développement d'un vaccin à la fois efficace et sécuritaire est encore à venir après un premier échec, la pertinence d'un programme universel de vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus reste à prouver dans le contexte québécois.

ANNEXE

FIGURES, TABLEAUX ET QUESTIONNAIRE DE CUEILLETTE DE DONNÉES

Figure 1. Répartition des hospitalisations pour gastro-entérite identifiées par Med-Echo dans les sept hôpitaux à l'étude du 1^{er} décembre 1999 au 31 mai 2000.

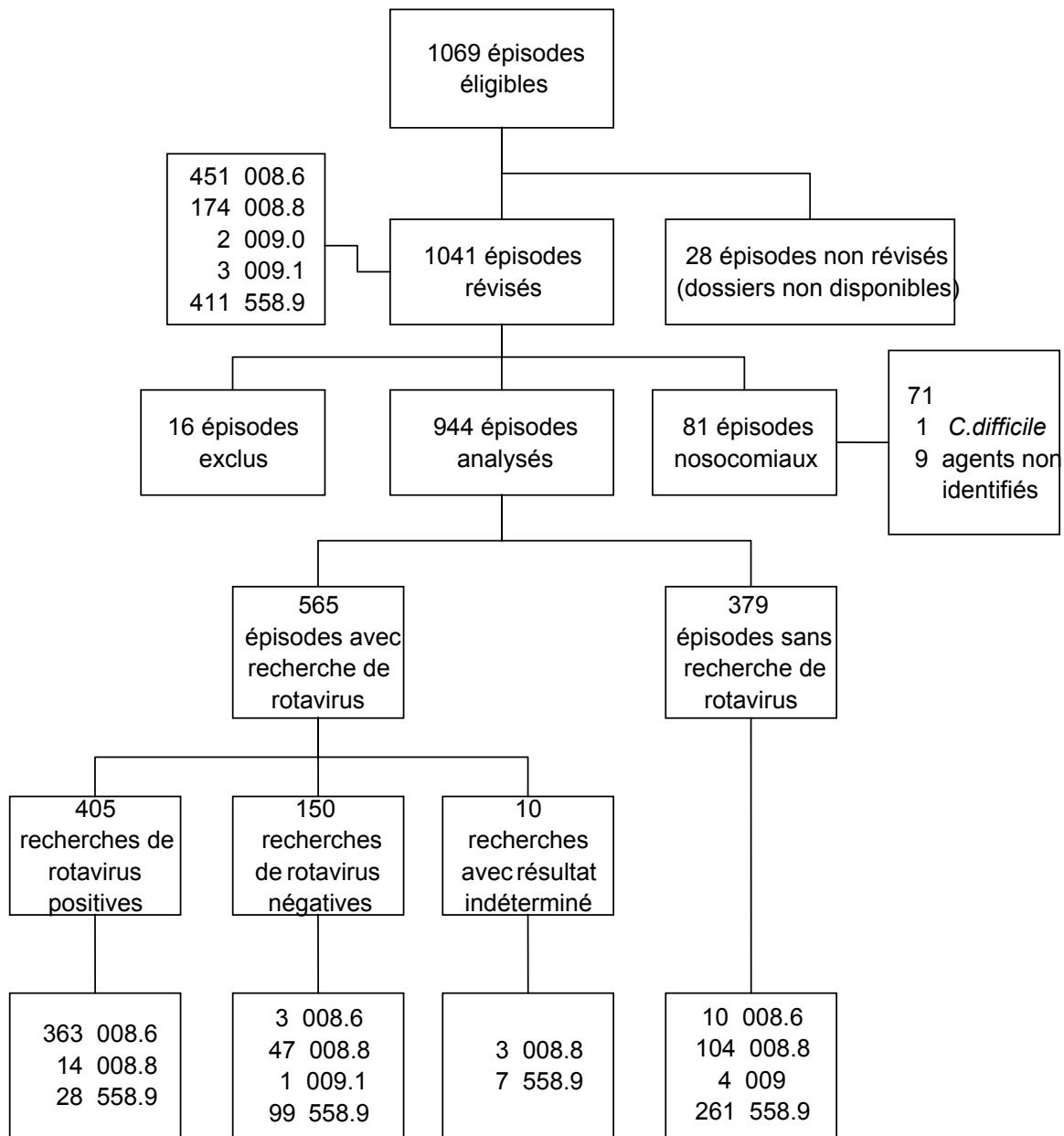


Figure 2. Nombre d'hospitalisations, nombre et proportion d'hospitalisations avec recherche de rotavirus et nombre et proportion d'hospitalisations avec recherche positive par mois.

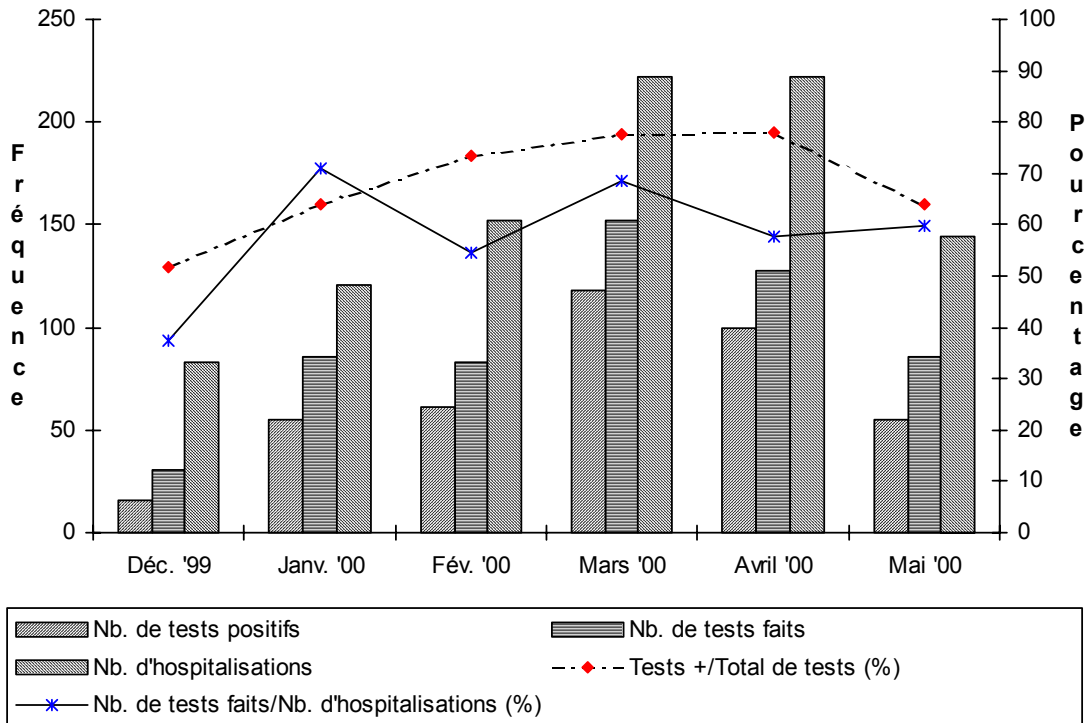


Figure 3. Nombre mensuel d'hospitalisations pour gastro-entérite du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1999 pour l'ensemble du Québec.

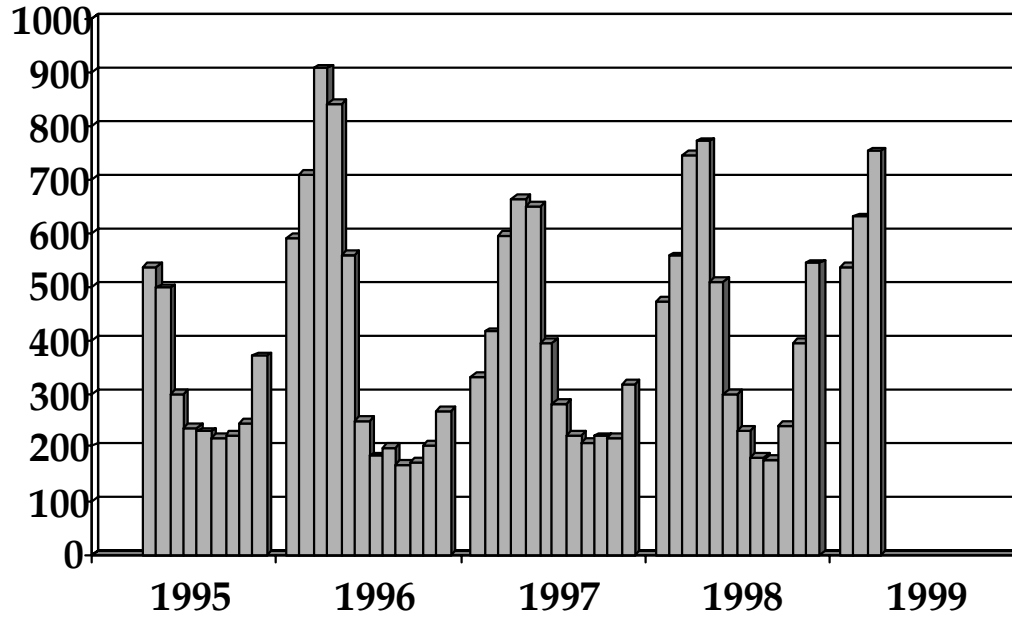


Tableau 1. Répartition des épisodes de gastro-entérites en fonction du sexe, de l'âge, des symptômes cardinaux à l'admission et de la raison d'admission.

	Nb d'épisodes N (%)	Nb d'épisodes avec recherche de rotavirus n (%)	Nb d'épisodes avec recherche positive n (%)
Sexe			
Masculin	467 (49,5)	300 (64,2)	223 (74,3)
Féminin	477 (50,5)	265 (55,6)	182 (68,7)
Age (année)			
< 1	254 (26,9)	185 (72,8)	115 (63,2)
1	289 (30,6)	177 (61,2)	142 (81,6)
2	178 (18,9)	87 (48,9)	67 (77,0)
3	140 (14,8)	74 (52,9)	57 (78,1)
4	83 (8,8)	42 (50,6)	24 (61,5)
Symptômes cardinaux à l'admission			
Vomissement et diarrhée			
Vomissement	614 (74,6)	361 (58,8)	312 (86,4)
Diarrhée	98 (11,9)	58 (59,2)	48 (82,8)
Autres	90 (10,9)	60 (66,7)	30 (50,0)
	21 (2,6)	13 (61,9)	8 (61,5)
Raison d'admission			
Gastro-entérite (G-E)	440 (52,7)	260 (59,1)	224 (86,2)
G-E et déshydratation	169 (20,2)	96 (56,8)	88 (91,7)
G-E et autre morbidité	76 (9,1)	51 (67,1)	36 (70,6)
Autre raison que G-E	150 (18,0)	95 (63,3)	57 (60,0)
Total	944 (100)	565 (59,9)	405 (71,7)

Tableau 2. Répartition des épisodes de gastro-entérite en fonction de l'hôpital, du mois d'admission, de la durée du séjour hospitalier et du code CIM-9 apparaissant à la feuille sommaire de l'hospitalisation.

	Nb d'épisodes N (%)	Nb d'épisodes avec recherche de rotavirus n (%)	Nb d'épisodes avec recherche positive n (%)
Hôpital			
Pav. Pédiatrique du CHUL	263 (27,9)	216 (82,1)	161 (74,5)
Hôpital Ste-Justine	220 (23,3)	122 (55,5)	80 (65,6)
Centre hosp. de la Sagamie	157 (16,6)	84 (53,5)	67 (79,8)
Hôtel-Dieu de St-Jérôme	116 (12,3)	47 (40,5)	29 (61,7)
CUSE	100 (10,6)	60 (60,0)	46 (76,7)
Centre hosp. de Gatineau	78 (7,4)	19 (27,1)	14 (73,7)
Hôp. régional de Rimouski	18 (1,9)	17(94,4)	8 (47,1)
Mois d'admission			
Décembre '99	83 (8,8)	31 (37,3)	16 (51,6)
Janvier '00	121 (12,8)	86 (71,1)	55 (64,0)
Février '00	152 (16,1)	83 (54,6)	61 (73,5)
Mars '00	222 (23,5)	152 (68,5)	118 (77,6)
Avril '00	222 (23,5)	128 (57,7)	100 (78,1)
Mai '00	144 (15,3)	86 (59,7)	55 (64,0)
Durée du séjour (jour)			
≤ 1	342 (36,2)	141 (41,2)	109 (77,3)
2	303 (32,1)	195 (64,4)	141 (72,3)
3	128 (13,6)	95 (74,2)	69 (72,6)
4	71 (7,5)	54 (76,1)	35 (64,8)
≥ 5	100 (10,6)	80 (80,0)	51 (63,8)
Codes CIM-9			
008.6	376 (39,8)	366 (97,3)	363 (99,2)
008.8	168 (17,8)	64 (38,1)	14 (21,9)
558.9	395 (41,8)	134 (33,9)	28 (20,9)
009	5 (0,5)	1 (20,0)	0 (0,0)
Total	944 (100)	565 (59,9)	405 (71,7)

Tableau 3. Caractéristiques des épisodes avec recherche de rotavirus et des épisodes sans recherche de rotavirus.

	Épisodes avec recherche (N=502)*	Épisodes sans recherche (N=333)*	
Nb (%) d'épisodes avec			
Fièvre (T°)	262 (52,2)	168 (50,5)	p = 0.24
Atteinte de l'état général	107 (21,3)	50 (15,0)	p = 0.02
Douleurs abdominales	72 (14,3)	42 (12,6)	p = 0.48
T°, vomissement et diarrhée	190 (37,8)	129 (38,7)	p = 0.80
Séjour moyen (médian)	2,9 (2)	1,9 (2)	p < 0.001
Nb (%) d'épisodes avec soluté IV	456 (90,8)	312 (93,7)	p = 0.14
Nb moyen de jours avec soluté IV (médian)	2,4 (2)	1,6 (1)	p < 0.001

* Les informations sont manquantes pour 109 épisodes (63 épisodes avec recherche et 46 sans recherche)

Tableau 4. Caractéristiques des épisodes avec recherche de rotavirus positive et des épisodes avec recherche de rotavirus négative.

	Épisodes avec recherche positive (N=405)*	Épisodes avec recherche négative (N=91)*	
Nb (%) d'épisodes avec			
Fièvre (T°)	216 (53,3)	44 (48,4)	p = 0.39
Atteinte de l'état général	95 (23,5)	10 (11,0)	p = 0.008
Douleurs abdominales	58 (14,3)	14 (15,4)	p = 0.79
T°, vomissement et diarrhée	168 (41,5)	21 (23,1)	p = 0.004
Séjour moyen (médian)	2,8 (2)	3,3 (2)	p = 0.007
Nb (%) d'épisodes avec soluté IV	381 (94,1)	71 (78,0)	p < 0.001
Nb moyen de jours avec soluté IV (médian)	2,3 (2)	2,5 (2)	p = 0.29

*sur les 502 épisodes avec recherche, 6 ont eu un résultat indéterminé

Tableau 5. Nombre d'hospitalisations avec un des codes CIM-9 (008.8, 008.8, 009, 558.9) comme diagnostic principal ou secondaire par mois du 1^{er} avril 1995 au 31 mars 1999 pour l'ensemble du Québec.

Mois	Année					Total
	1995	1996	1997	1998	1999	
Janvier	-	591	333	471	537	1 932
Février	-	711	416	557	629	2 313
Mars	-	908	597	745	752	3 002
Avril	538	844	664	770	-	2 816
Mai	497	558	651	511	-	2 217
Juin	298	249	394	300	-	1 241
Juillet	238	182	283	231	-	934
Août	230	199	222	180	-	831
Septembre	219	165	208	174	-	766
Octobre	222	171	221	240	-	854
Novembre	244	203	218	394	-	1 059
Décembre	371	267	315	542	-	1 495
Total	2 857	5 048	4 522	5 115	1 918	19 460

Questionnaire de cueillette de données

A. Identification

N° de dossier-projet: _____

Hôpital: StJust CUSE Gatin. StJér CHUL Sagami Rimouski

N° séquentiel: _____

Hôpital référant : _____
(s'il y a lieu)

Date d'admission: _____
an mo jr

Date de sortie: _____
an mo jr

DDN: _____
an mo jr

Sexe: 1 = M; 2 = F

RTA: _____
(3 premiers caractères du code postal)

Code CIM-9° : 008.6 008.8 009.0 009.1 009.2 009.3 558.9 Autre : _____

Diagnostic inscrit: _____

Co-diagnostic(s) 1: _____ CIM : _____ 2: _____ CIM : _____

3: _____ CIM : _____ 4: _____ CIM : _____

B. Diagnostic

Recherche de rotavirus demandée? 1 = Oui; 2 = Non

Si oui, date de prélèvement : _____ Résultat : 1 = positif; 2 = négatif; 3 = Autres _____
an mo jr

Culture de selles demandée? 1 = Oui; 2 = Non Recherche de parasites? 1 = Oui; 2 = Non

Si oui, résultat : 1 = positif; 2 = négatif; Si positif, quelle bactérie : _____

C. Antécédents

Maladies chroniques(s) autre(s) que l'immunosuppression? 1 = Oui; 2 = Non Si oui, lesquelles:
1: _____ 2: _____ 3: _____

Patient immunosupprimé? 1 = Oui; 2 = Non Si oui, pourquoi? (encercler plus d'une cause s'il y a lieu)

1 = Chimio/radiothérapie pour cancer; lequel _____

2 = Greffe d'organe; préciser: _____

3 = Corticothérapie systémique; préciser: _____

4 = Immunodéficience congénitale; préciser: _____

5 = VIH/Sida; 6 = Autre; préciser : _____

D. Raison d'admission (inscrire plus d'une raison, s'il y a lieu)



1 = Sévérité de la gastro-entérite sans autre précision; 2 = Déshydratation suspectée à l'évaluation clinique
3 = Eliminer d'autres diagnostics (septicémie, méningite, diabète, etc.)
4 = Maladie sous-jacente incluant déficit immunitaire; 5 = Epuisement parental
6 = Autres : _____
7 = Infection nosocomiale (recherche de rotavirus ou début des symptômes > 48 hres après admission)
8 = Symptômes présents à l'admission mais raison d'admission sans lien avec infection à rotavirus;
préciser : _____

E. Principaux symptômes à l'admission (inscrire plus d'un symptômes s'il y a lieu)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 = Fièvre		2 = Vomissements		3 = Selles liquides
4 = Douleurs abdominales		5 = Léthargie/atteinte de l'état général		6 = IVRS
7 = Autre (préciser) _____				
Date des premiers symptômes :				
an mo jr				

F. Niveau de soins requis

1. Séjour aux SI: <input type="checkbox"/> 1= Oui; 2=Non	Durée du séjour : < 24 hres <input type="checkbox"/> ou	____ ____ jour(s)
--	---	-------------------

G. Traitement reçu en cours d'hospitalisation

1. Antibiotiques en cours avant l'hospitalisation?	<input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non;	Lesquels ? _____
2. Solution de réhydratation orale ?	<input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non	
3. Remplacement liquidien par voie IV?	<input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non	Durée: ____ ____ jours
4. Antibiotiques par voie orale débutés?	<input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non	Durée: ____ ____ jours
5. Antibiotiques par voie orale poursuivis?	<input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non	Durée: ____ ____ jours
6. Antibiotiques par voie IV?	<input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non	Durée: ____ ____ jours

H. Évolution

<input type="checkbox"/>	1 = Congé après récupération totale ou partielle;	2 = Récupération mais congé retardé pour autre raison;
	3 = Décès causé par l'infection à rotavirus;	4 = Transfert dans un autre centre; (préciser)
	5 = Décès d'une cause non reliée à l'infection à rotavirus; (préciser)	
Complications/séquelles associées à l'infection à rotavirus ? <input type="checkbox"/> 1 = Oui; 2 = Non Si oui, lesquelles : _____		

I. Commentaires/informations complémentaires et identification de l'investigateur

Grille complétée le: ____ ____ ____	Initiales de l'infirmière de recherche/de l'investigateur: _____

RÉFÉRENCES

- 1 Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Virology*. 3rd edition. Philadelphia : Lippincott-Raven;1996:1657-1708.
- 2 Matson DO. Rotaviruses. In : Long SS, Pickerin LK, Prober CG, editors. *Principles and practices of pediatric infectious diseases*. New York : Churchill Livingstone;1997:1211-5.
- 3 Velasquez FR, Matson DO, Calva JJ *et al.* Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
- 4 Santosham M, Yolken RH, Wyatt RG *et al.* Epidemiology of rotavirus diarrhea in a prospectively monitored American Indian population. *J Infect Dis* 1985;152:778-83.
- 5 Organisation mondiale de la santé. Vaccins antirotavirus - Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 1999;74(5):33-40.
- 6 Clark HF, Offit PA. Rotaviruses vaccines. In : Plotkin SA, Mortimer EA, editors. *Vaccines*. 2nd edition. Philadelphia : WB Saunders;1994:809-22.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48(No. RR-2):1-20.
- 8 Bernstein DI, Glass RJ, Rodgers G, Daviddson BL, Sack D - US Rotavirus vaccine efficacy group. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA* 1995;273:1191-6.
- 9 Rennels MB, Glass RJ, Dennehy PH *et al.* Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines - Report of the National Multicenter Trial. *Pediatrics* 1996;97:7-13.
- 10 Joensuu J, Koskenniemi E, Panng X-L, Vesikari T. Randomized placebo-controlled trial of rhesus human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997;350:1205-9.
- 11 Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M *et al.* Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997;337:1181-7.
- 12 Santosham M, Moulton LH, Reid R *et al.* Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American population. *J Pediatr* 1997;1131:632-8.
- 13 Rennels MB, Parashar UD, Holman RC, Le Chinh T, Chang H-G, Glass RI. Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *Pediatric Infect Dis J* 1998;17:924-5.

- 14 American Academy of Pediatrics - Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease : guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 1998;102(6):1483-91.
- 15 Smith JC, Haddix AC, Teutsch SM *et al.* Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 1995;96:609-15.
- 16 Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS *et al.* Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-6.
- 17 Takala AK, Koskenniemi E, Joensuu J *et al.* Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland : randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine, *Clin Infect Dis* 1998;27:272-82.
- 18 Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. *MMWR* 1999;48(No. 27):577-81.
- 19 Lowell B. Weiner. Wyeth Lederle Vaccines voluntarily withdraws from the market its rotavirus vaccine Rotashield. 1999 October 15. Available from : URL : <http://www.ahp.com/news>.
- 20 Chang HG, Smith PF, Ackelsberg J *et al.* Intussusception, rotavirus diarrhea, and rotavirus vaccine use among children in New York state. *Pediatrics* 2001; 108(1):54-60.
- 21 Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS *et al.* Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344(8):564-572.
- 22 Kramarz P, France EK, DeStefano F *et al.* Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):410-6.
- 23 Clements-Mann ML, Dudas R, Hoshino Y *et al.* Safety and immunogenicity of live attenuated quadrivalent human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccine administered with childhood vaccines to infants. *Vaccine* 2001;19:4676-84.
- 24 Djuretic T, Ramsay M, Gay N *et al.* An estimate of the proportion of diarrhoeal disease episodes seen by general practitioners attributable to rotavirus in children under 5 y of age in England and Wales. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(426):38-41.
- 25 Fruhwirth M, Karmaus W, Moll-Schuler I *et al.* A prospective evaluation of community acquired gastroenteritis in paediatric practices : impact and disease burden of rotavirus infection. *Arch Dis Child* 2001;84(5):393-7.
- 26 Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ *et al.* Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study. *J Clin Microbiol* 1983;18(1):71-8.
- 27 Waters V, Ford-Jones EL, Petric M *et al.* Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea : a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9) :843-8.

- 28 Ford-Jones EL, Wang E, Petric M *et al.* Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea : a prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(6):578-85.
- 29 Koopman JS, Turkish VJ, Monto A *et al.* Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings. *Am J Epidemiol* 1984;119:114-23.
- 30 Ardern-Holmes SL, Lennon D, Pinnock R *et al.* Trends in hospitalization and mortality from rotavirus disease in New Zealand infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(7):614-9.
- 31 Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ *et al.* Impact of rotavirus disease in Spain : an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(426):72-6.
- 32 Le Baron CW, Lew J, Glass RI *et al.* Annual rotavirus epidemic patterns in North America - results of a five-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico and the United States. *JAMA* 1990;264(8):983-8.
- 33 Glass RI, Kilgore PE, Holman RC *et al.* The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States : surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):S5-S11
- 34 Jin SX, Kilgore PE, Holman R. Trends in hospitalizations for diarrhea in United States children from 1979 through 1992 : estimates of the morbidity associated with rotavirus. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:397-404.
- 35 Abbott Laboratories. Abbott Testpack Rotavirus [Monographie du produit]. North Chicago, Illinois.
- 36 Sanofi Diagnostics Pasteur. Pathfinder Rotavirus [Monographie du produit]. Marnes La Coquette, France.
- 37 Morinet F, Ferchal F, Colimon R, Pérol Y. Comparison of six methods for detecting human rotavirus in stools. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:136-40.
- 38 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Evaluation de la performance économique globale des centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés, volet «clientèle hospitalisée» - résultats 1994-1995. Gouvernement du Québec, 1996.
- 39 Talan D, Moran GJ, Newdow M *et al.* Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments : prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and other enteropathogens. *Clin Infect Dis* 2001;32(4):573-80.
- 40 Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland : burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(426):24-30.

- 41 de Wit MA, Koopmans MP, van der Blij JF *et al.* Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000;31(3):698-704.
- 42 Vastag B. Report on uninsured tries to reverse myths. *JAMA* 2001;286(18):2223-4.
- 43 Erickson L, De Wals P. Complications and sequelæ of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1159-64.
- 44 Lieu TA, Ray GT, Black SB *et al.* Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460-8.
- 45 Rivest P, Bédard L, Valiquette L *et al.* Severe complications associated with varicella : Province of Quebec, April 1994 to March 1996. *Can J Infect Dis* 2001;12(1):21-6.