

Contained in this issue:

Statement on the recommended use of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccines 1

An Advisory Committee Statement (ACS)
National Advisory Committee on Immunization (NACI)^{†,††}**STATEMENT ON THE RECOMMENDED USE OF
PENTAVALENT HUMAN-BOVINE REASSORTANT
ROTAVIRUS VACCINE****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

***Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. T. Tam (Executive Secretary), Dr. K. Laupland, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Kellner, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.-N. Primeau, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

Liaison Representatives: Dr. P. Hudson (CPHA), Dr. B. Bell (CDC), Dr. D. Money (SOGC), Ms. K. Pielak (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. P. Orr (AMMI Canada).

Ex-Officio Representatives: Dr. H. Rode (BGTD), Dr. RM. Ramsingh (FNIHB), Dr. P. Laforce (DND), Dr. B. Law (IRID), Ms. R. Hickey (TMP).

^{††}This statement was prepared by Dr. Shelly McNeil, and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

Contenu du présent numéro :

Déclaration sur l'usage recommandé du vaccin antirotavirus pentavalent à souches réassorties de virus humain-bovin 1

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)^{†,††}**DÉCLARATION SUR L'USAGE RECOMMANDÉ DU
VACCIN ANTIROTAVIRUS PENTAVALENT À SOUCHES
RÉASSORTIES DE VIRUS HUMAIN-BOVIN****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la ou des monographies pertinentes sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

***Membres :** D^{re} J. Langley (présidente), D^{re} T. Tam (secrétaire exécutive), D^r K. Laupland, D^r S. Dobson, D^r B. Duval, M^{me} A. Hanrahan, D^r J. Kellner, D^{re} A. McGeer, D^{re} S. McNeil, D^{re} M.-N. Primeau, D^r B. Seifert, D^{re} D. Skowronski, D^r B. Tan, D^{re} B. Warshawsky.

Représentants de liaison : D^{re} P. Hudson (ACSP), D^{re} B. Bell (CDC), D^{re} D. Money (SOGC), M^{me} K. Pielak (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^{re} M. Salvadori (SCP), D^{re} S. Rechner (CMFC), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r D. Scheifele (CAIRE), D^{re} P. Orr (AMMI Canada).

Représentants d'office : D^r H. Rode (DPBTG), D^{re} RM. Ramsingh (DGSPNI), D^r Paul Laforce (MDN), D^{re} B. Law (DIIR), M^{me} R. Hickey (PMV).

^{††}La présente déclaration a été rédigée par la D^{re} Shelly McNeil et a été approuvée par le CCNI et par l'Agence de la santé publique du Canada.

Background

In August 2006 a live, oral, pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (RotaTeq™, Merck Frosst Canada, Inc.) was approved for use in Canada for the prevention of rotavirus (RV) gastroenteritis in infants 6 to 32 weeks of age. It was licensed in the United States (US) in February 2006 by the Food and Drug Administration (FDA) and recommended for routine use in infants by the Advisory Committee on Immunization Practices in August 2006 and by the Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics in 2007. The European Rotavirus Vaccination Advocacy Committee has recently advocated introduction of rotavirus vaccine into childhood immunization programs, although the members agree that further studies on the burden of rotavirus gastroenteritis in Europe need to be done for a better evaluation of the costs and benefits of rotavirus vaccination programs.

In order to facilitate preparation of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) recommendations for use of this vaccine, a systematic review of the literature was undertaken focusing on the epidemiology of RV gastroenteritis in Canada and the safety, immunogenicity and efficacy of the vaccine in clinical trials⁽¹⁾. This statement provides recommendations for use of RotaTeq™ in Canadian infants and summarizes what is known regarding the burden of illness associated with RV in Canada, as well as the current knowledge of vaccine efficacy and safety data. As new information regarding RotaTeq™ and/or the burden of illness becomes available, the recommendations in this statement will be reviewed.

Epidemiology of rotavirus disease in Canada

Rotavirus is a double-stranded RNA virus composed of an inner core, an internal capsid and an outer capsid. Viral serotype is defined by two structural viral proteins (VP) in the outer capsid: VP7, the glycoprotein (G protein), and VP4, the protease-cleaved protein (P protein)^(2,3). These outer capsid proteins elicit neutralizing antibodies believed to be important for protection⁽²⁾. Ten VP7 (G) serotypes and 11 VP4 (P) serotypes are known to cause disease in humans. Because the two gene segments that encode these proteins can segregate independently, there is the potential for many VP7/VP4 combinations, and a typing system consisting of both G and P types has been developed⁽²⁾.

In the US and, according to limited data, in Canada, viruses containing six distinct G and P combinations are the most prevalent: P1A[8] G1, P1B[4] G2, P1A[8] G3, P1A[8] G4, P1A[8] G9 and P2A[6] G9; these strains are generally designated by their G serotype specificity (serotypes G1-4 and G9)⁽⁴⁻⁷⁾ (Table 1). A number of reports suggest that P1A[8] G9 is emerging and spreading⁽⁸⁻¹⁵⁾.

Contexte

En août 2006, l'usage d'un vaccin antirotavirus pentavalent oral à virus vivant renfermant des souches réassorties de virus humain-bovin (RotaTeq™, Merck Frosst Canada, Inc.) a été approuvé au Canada pour la prévention de la gastro-entérite à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 à 32 semaines. Aux États-Unis (É.-U.), ce vaccin a été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) en février 2006, et son usage a été recommandé pour la vaccination systématique des nourrissons par l'Advisory Committee on Immunization Practices en août 2006, et par le Committee on Infectious Diseases de l'American Academy of Pediatrics en 2007. Récemment, l'European Rotavirus Vaccination Advocacy Committee s'est prononcé en faveur de l'intégration du vaccin contre le rotavirus aux programmes de vaccination des enfants, bien que ses membres s'accordent pour dire que d'autres études sur le fardeau de la gastro-entérite à rotavirus en Europe doivent être menées afin de mieux évaluer les coûts et les avantages liés aux programmes de vaccination contre le rotavirus.

Pour faciliter l'élaboration des recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au sujet de l'usage de ce vaccin, une analyse documentaire systématique a été effectuée. Cette analyse était axée sur l'épidémiologie de la gastro-entérite à rotavirus au Canada, ainsi que sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin observées dans le cadre d'essais cliniques⁽¹⁾. La présente déclaration contient des recommandations concernant l'usage de RotaTeq™ auprès des nourrissons au Canada, de même qu'un résumé des connaissances dont on dispose au sujet du fardeau de la maladie associée au rotavirus au pays et des connaissances actuelles sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin. Les recommandations fournies dans cette déclaration seront modifiées à mesure que des données nouvelles seront disponibles au sujet de RotaTeq™ et/ou du fardeau de la maladie.

Épidémiologie de l'infection à rotavirus au Canada

Le rotavirus est un virus à ARN double brin formé d'un noyau central, d'une capsid interne et d'une capsid externe. Le sérotype viral est défini par deux protéines virales (VP) de structure, situées dans la capsid externe : VP7, la glycoprotéine (protéine G), et VP4, la protéine clivée par une protéase (protéine P)^(2,3). Ces protéines de la capsid externe provoquent la formation d'anticorps neutralisants que l'on croit jouer un rôle important dans la protection⁽²⁾. Dix sérotypes VP7 (G) et onze sérotypes VP4 (P) sont connus pour causer la maladie chez l'humain. Étant donné que les deux segments de gène qui encodent ces protéines peuvent se ségréger indépendamment l'un de l'autre, de nombreuses combinaisons VP7/VP4 sont possibles et un système de typage fondé sur les types G et P a été mis au point⁽²⁾.

Aux É.-U., de même qu'au Canada si l'on en croit les données limitées à ce chapitre, ce sont des virus contenant six combinaisons G/P différentes qui sont les plus fréquentes : P1A[8] G1, P1B[4] G2, P1A[8] G3, P1A[8] G4, P1A[8] G9 et P2A[6] G9. Ces souches sont en général désignées par la spécificité de leur sérotype G (serotypes G1-4, G9)⁽⁴⁻⁷⁾ (Tableau 1). Un certain nombre de rapports donnent à penser que la souche P1A[8] G9 est en train d'émerger et de se répandre⁽⁸⁻¹⁵⁾.

Table 1. Prevalent strains of RV among children aged < 5 years, United States 1996-1999, and in two Canadian studies, 1997-1998 and 2005

RV type	Frequency of types (%)		
	US (1996-1999) ⁽⁷⁾	Toronto Study, 1997-98 ⁽⁴⁾	MIRAGE Study, Canada 2005 ⁽⁵⁾
P1A[8] G1	75.5	65.0	55.0
P1B[4] G2	10.9	32.0	3.0
P1A[8] G3	2.4	0.01	10.0
P1A[8] G4	1.1	0.01	22.0
P2A[6] G9	3.2	0.02	8.0
Other	5.0		
Total identified	98.1	97.0	98.0

Tableau 1. Souches de rotavirus identifiées chez les enfants de < 5 ans aux É.-U. (1996-1999) et dans deux études canadiennes (1997-1998 et 2005)

Type de rotavirus	Fréquence des types (%)		
	É.-U. (1996-1999) ⁽⁷⁾	Étude de Toronto, 1997-1998 ⁽⁴⁾	Étude MIRAGE, Canada 2005 ⁽⁵⁾
P1A[8] G1	75,5	65,0	55,0
P1B[4] G2	10,9	32,0	3,0
P1A[8] G3	2,4	0,01	10,0
P1A[8] G4	1,1	0,01	22,0
P2A[6] G9	3,2	0,02	8,0
Autre	5,0		
Total	98,1	97,0	98,0

The prevalence of rotavirus G and P serotypes varies geographically and from year to year. While non-G1 serotypes are generally less common, each of the other G types can predominate and cause > 50% of illness in some years⁽¹⁶⁾. These shifting patterns of G-type prevalence from year to year have been clearly demonstrated in the US over a number of years^(16,17).

RV is a common infectious agent that causes gastroenteritis in children worldwide. Because RV gastroenteritis is not a nationally notifiable disease and there are few published population-based Canadian studies, estimates of the prevalence of RV infection and its associated disease burden in Canada are based on several studies in children seen in family physician offices, pediatric clinics, emergency departments and those admitted to hospital (Table 2).

Rotavirus infection has an incubation period of 18 hours to 3 days⁽²²⁾. The disease is transmitted by the fecal-oral route through both close person-to-person contact and through fomites, such as toys and hard surfaces⁽²³⁾. Seasonal peaks in RV disease typically occur in late winter/early spring. Almost all children are infected by 5 years of age. In the first 3 months of life, illness is generally mild as a result of passively transferred maternal RV antibodies. Between 3 months and 5 years of age, there is a spectrum of disease, from mild gastroenteritis to dehydration with shock,

La prévalence des sérotypes G et P varie selon le lieu géographique et diffère d'une année à l'autre. Bien que les souches de sérotype autre que G1 soient en général moins courantes, chacun des autres sérotypes G peut prédominer et être responsable de > 50 % des cas de maladie certaines années⁽¹⁶⁾. L'existence de ces changements quant à la prévalence des sérotypes G a été clairement démontrée aux É.-U., et ce, sur un certain nombre d'années^(16,17).

L'infection à rotavirus est courante. Elle cause une gastro-entérite chez les enfants partout dans le monde. Étant donné qu'il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire à l'échelle nationale et que peu d'études canadiennes en population générale ont été publiées à ce sujet, les estimations concernant la prévalence de l'infection à rotavirus et le fardeau de maladie qui y est associé au Canada sont fondées sur plusieurs études comme les enfants reçus dans les cabinets de médecins de famille, les cliniques pédiatriques et les urgences, ainsi que les enfants admis dans les hôpitaux (tableau 2).

Le rotavirus a une période d'incubation variant de 18 heures à 3 jours⁽²²⁾. La maladie se transmet par la voie oro-fécale, lors d'un contact étroit entre personnes ou par l'entremise de vecteurs passifs comme des jouets et des surfaces dures⁽²³⁾. Le pic saisonnier de l'infection à rotavirus survient habituellement à la fin de l'hiver ou au début du printemps. À l'âge de 5 ans, presque tous les enfants ont déjà été infectés. Au cours des 3 premiers mois de vie, la maladie est en général bénigne en raison du transfert passif d'anticorps maternels contre le rotavirus. Entre l'âge de 3 mois et de 5 ans, la gravité de la maladie varie : elle peut se manifester sous forme de gastro-entérite

electrolyte imbalance and, very rarely in Canada, death. Over half of RV hospitalizations occur in the 6 to 24 month age group, and > 70% of all hospital admissions for diarrhea in this young age group during the peak season (~2 months) are due to RV. In the greater Toronto region during an 8-month study period, over 75% of all children hospitalized for diarrhea were between 6 and 35 months of age, 7% < 6 months of age and 18% aged 36 months to 18 years⁽¹⁹⁾.

In the US, RVs are responsible for 5%-10% of all gastroenteritis episodes among children < 5 years of age; in Toronto they caused 18% and 20% of gastroenteritis in day care centre attendees and in pediatric practices, respectively⁽²⁰⁾. In the MIRAGE (Measuring the Impact of Rotavirus Acute Gastroenteritis) study, a more recent Canadian study performed over a 6-month period in 2005 and not yet published, 395 children with diarrhea were enrolled in 59 family physician offices and pediatric clinics across the country⁽²¹⁾. In that study, 55.4% of episodes (186/336) for which stool samples were available were due to RV. While the proportion of gastroenteritis seen in outpatient settings varies considerably, the majority of severe gastroenteritis requiring rehydration or hospitalization is caused by RV^(18,24,25). In Toronto and Quebec, 37% (0 to 18-year-olds) and 72% (0 to 5-year-olds) of childhood gastroenteritis hospitalizations, respectively, were due to RV^(18,19). This compares with 39% of childhood gastroenteritis hospitalizations generally reported elsewhere in the literature⁽²⁶⁾.

The proportion of gastroenteritis attributable to RV in young hospitalized children varies seasonally from a high of 60% to 78% between April and May among children aged 6 months to 3 years of age to 30% to 50% between December and February^(18,20). A similar early spring increase in the proportion of gastroenteritis caused by RV was observed in emergency departments, pediatric practices and day care centres, where RV accounted for half to two-thirds of diarrhea in children 6 to 35 months of age in April and May⁽²⁰⁾.

In general, few clinical or epidemiologic features distinguish the child with RV diarrhea from those with diarrhea due to other causes⁽²⁷⁾. Vomiting occurs in 89% to 97% of cases and usually precedes the onset of diarrhea^(18,21,25). Fever occurs in 53% to 89% of cases^(18,21,25). The presence of fever, vomiting and diarrhea is reported more commonly with RV than with other gastrointestinal viruses. Children from whom RV is isolated are more likely to experience all three symptoms than RV-negative children with gastroenteritis (61.8% vs. 38.7%)⁽²¹⁾. The duration of RV illness is < 1 week in 80% of patients with a mean of 5.8 to 6.1 days. Of hospitalized children, the mean duration of hospitalization is 2-3 days, and < 1% have persistence of fever, vomiting or diarrhea for > 2 weeks^(18,25). At 1-month follow-up, 88% of children have returned to their usual health status, and the remainder have almost regained any weight lost during the episode⁽²⁵⁾.

bénigne, être accompagnée d'une déshydratation avec état de choc ou d'un déséquilibre électrolytique et, très rarement au Canada, entraîner le décès. Plus de la moitié des cas d'infection à rotavirus hospitalisés sont des enfants de 6 à 24 mois, et > 70 % de toutes les admissions à l'hôpital pour une diarrhée parmi ce groupe d'âge pendant le pic saisonnier (~2 mois) sont attribuables au rotavirus. Dans la région du Grand Toronto, au cours d'une période d'étude de 8 mois, plus de 75 % de tous les enfants hospitalisés pour une diarrhée étaient âgés de 6 à 35 mois, 7 % étaient âgés de < 6 mois et 18 % étaient âgés de 36 mois à 18 ans⁽¹⁹⁾.

Aux É.-U., le rotavirus est responsable de 5 % à 10 % de tous les épisodes de gastro-entérite chez les enfants de < 5 ans. À Toronto, il a causé respectivement 18 % et 20 % des cas de gastro-entérite dans les garderies et les cliniques pédiatriques⁽²⁰⁾. Dans le cadre de l'étude MIRAGE, une étude canadienne plus récente menée en 2005 sur une période de 6 mois et n'ayant pas encore été publiée, 395 enfants souffrant de diarrhée ont été recrutés dans 59 cabinets de médecins de famille et cliniques pédiatriques de tout le pays⁽²¹⁾. Dans cette étude, 56 % des épisodes (186/336) pour lesquels on disposait d'échantillons de selles étaient attribuables au rotavirus. Bien que la proportion des cas de gastro-entérite observés en consultation externe varie considérablement, la majorité des cas de gastro-entérite grave nécessitant une réhydratation ou une hospitalisation sont causés par le rotavirus^(18,24,25). À Toronto et au Québec, respectivement 37 % (0 à 18 ans) et 72 % (0 à 5 ans) des enfants hospitalisés pour une gastro-entérite étaient infectés par le rotavirus^(18,19). Ces chiffres sont comparables à ceux qui sont en général signalés ailleurs dans la littérature, où l'on attribue au rotavirus 39 % des hospitalisations pour une gastro-entérite chez les enfants⁽²⁶⁾.

La proportion des gastro-entérites attribuables au rotavirus chez les jeunes enfants hospitalisés varie selon la saison, un sommet de 60 % à 78 % étant atteint en avril et mai parmi les enfants âgés de 6 mois à 3 ans, et un taux de 30 % à 50 % étant enregistré entre décembre et février^(18,20). Une hausse similaire a été observée au début du printemps dans les urgences, les cliniques pédiatriques et les garderies, où le rotavirus était responsable d'une proportion allant de la moitié jusqu'aux deux tiers des cas de diarrhée chez les enfants de 6 à 35 mois en avril et en mai⁽²⁰⁾.

En général, il existe peu de caractéristiques cliniques ou épidémiologiques permettant de distinguer l'enfant atteint de diarrhée causée par le rotavirus de celui qui souffre d'une diarrhée attribuable à d'autres causes⁽²⁷⁾. Des vomissements sont présents dans 89 % à 97 % des cas, et ils précèdent habituellement l'apparition de la diarrhée^(18,21,25). Une fièvre se manifeste dans 53 % à 89 % des cas^(18,21,25). La présence de fièvre, de vomissements et de diarrhée est signalée plus souvent lors des infections par le rotavirus que lors des infections par d'autres virus gastro-intestinaux. Les enfants chez qui l'on isole le rotavirus sont plus nombreux à présenter ces trois symptômes que les enfants souffrant de gastro-entérite qui sont négatifs pour le rotavirus (61,8 % contre 38,7 %) ⁽²¹⁾. La maladie dure < 1 semaine chez 80 % des patients, sa durée moyenne étant de 5,8 à 6,1 jours. Parmi les enfants hospitalisés, la durée moyenne du séjour est de 2 ou 3 jours, et < 1 % présentent des symptômes de fièvre, de vomissements ou de diarrhée qui persistent pendant > 2 semaines^(18,25).

Although RV gastroenteritis is typically self-limited and rarely results in long-term sequelae or death, it is associated

Lors du suivi après 1 mois, 88 % des enfants sont revenus à leur état de santé habituel, et ceux qui restent ont presque repris tout le poids perdu pendant l'épisode⁽²⁵⁾.

Bien que la gastro-entérite à rotavirus soit habituellement spontanément résolutive et entraîne rarement des séquelles à long

Table 2. Overview of Canadian studies of children with diarrhea and RV-associated diarrhea at hospital admission, emergency departments, pediatric practices and day care centres

	Hospital (n = 7) ⁽¹⁸⁾	Hospital (n* = 18) ⁽¹⁹⁾	Emergency department IV** (n = 8) ^(19,20)	Emergency department oral† (n = 1) ^(19,20)	Pediatric practice (n = 4) ^(19,20)	Day care centres (n = 19) ^(19,20)	Physician office and pediatric clinic (MIRAGE) (n = 59) ⁽²¹⁾
Study period	Dec 1999- May 2000 (6 mo)	Nov 1997- Jun 1998 (8 mo)	Nov 1997- Jun 1998 (8 mo)	Nov 1997- Jun 1998 (8 mo)	Nov 1997- Jun 1998 (8 mo)	Nov 1997- Jun 1998 (8 mo)	Jan-Jun 2005 (6 mo)
Region	Academic and regional centres in Quebec province	Greater Toronto	Greater Toronto	Greater Toronto	Greater Toronto	Greater Toronto	Across Canada
Age	< 5 yr	< 18 yr	< 18 yr	< 18 yr	< 18 yr.	< 6 yr	< 3 yr
No. with diarrhea	944	1,638	360	89	226	211	395
No. (%) tested	565 (60%)	1,001 (61%)	45 (13%)	19 (21%)	147 (65%)	186 (88%)	336 (85%)
No. (%) RV +ve	405 (72%)	372 (37%)	20 (44%)	9 (47%)	30 (20%)	33 (18%)	186 (55%)

*Sample size refers to number of study sites included.

**Requiring intravenous rehydration

† Requiring oral rehydration

Tableau 2. Aperçu des études canadiennes sur les enfants souffrant de diarrhée et de diarrhée associée au rotavirus menées à l'admission à l'hôpital et dans les urgences, les cliniques pédiatriques et les garderies

	Hôpital (n = 7) ⁽¹⁸⁾	Hôpital (n* = 18) ⁽¹⁹⁾	Service des urgences – IV** (n = 8) ^(19,20)	Service des urgences – orale† (n = 1) ^(19,20)	Clinique pédiatrique (n = 4) ^(19,20)	Garderies (n = 19) ^(19,20)	Cabinet de médecin et clinique pédiatrique (MIRAGE) (n = 59) ⁽²¹⁾
Période d'étude	Déc. 1999- mai 2000 (6 mois)	Nov. 1997- juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997- juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997- juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997- juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997- juin 1998 (8 mois)	Janv.-juin 2005 (6 mois)
Région	Centres d'enseigne- ment et centres régionaux du Québec	Grand Toronto	Grand Toronto	Grand Toronto	Grand Toronto	Grand Toronto	Dans tout le Canada
Âge	< 5 ans	< 18 ans	< 18 ans	< 18 ans	< 18 ans	< 6 ans	< 3 ans
N^{bre} avec diarrhée	944	1 638	360	89	226	211	395
N^{bre} (%) testé	565 (60 %)	1 001 (61 %)	45 (13 %)	19 (21 %)	147 (65 %)	186 (88 %)	336 (85 %)
N^{bre} (%) rotavirus+	405 (72 %)	372 (37 %)	20 (44 %)	9 (47 %)	30 (20 %)	33 (18 %)	186 (55 %)

*La taille de l'échantillon fait référence au nombre de sites d'études incluent.

**Nécessitant une réhydratation par voie intraveineuse

† Nécessitant une réhydratation par voie orale

with considerably more health care utilization than gastroenteritis due to other causes. Among children < 3 years of age with gastroenteritis recruited from physician offices and pediatric clinics across the country between January and June 2005, the expected epidemic RV period in Canada, 55% (186/336) were RV positive; of these RV positive cases, 12% (22) were hospitalized, 27% (50) had an emergency department visit, and 12% (22) required intravenous (IV) rehydration⁽²¹⁾. Children with RV were 3.3 times more likely to be hospitalized (13% vs. 4%, $p = 0.008$), 1.9 times more likely to visit the emergency department (27% vs. 14%, $p = 0.0082$) and 4.1 times more likely to receive (IV) rehydration (13% vs. 3%, $p = 0.0027$) than patients with gastroenteritis due to other causes⁽²¹⁾. Similarly, children requiring more health care are more likely to have RV infection than diarrhea due to other viral agents. In the Toronto Study, only 10% of children in child care centres with diarrhea who did not see a physician had RV-associated diarrhea^(19,20). In contrast 27% of children making a health care visit and 75% of those hospitalized or who received IV hydration in the emergency department had RV-associated diarrhea^(19,20). While 20% of children with gastroenteritis in pediatric practices had RV, of those whose condition required hospitalization or IV hydration in the emergency department the proportion with RV rose to 60%^(19,20).

In a study of child care centre attendees, the majority (> 60%) sought medical care for any episode of diarrhea⁽²⁰⁾. While a visit to a pediatrician was adequate for the majority of children with RV diarrhea, > 75% seeking no further care, 17% went on to an emergency department visit, and 6% were either hospitalized or received IV hydration in the emergency department. The Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model, an unpublished mathematical model of disease burden which incorporates data from the MIRAGE study as well as published epidemiologic data from Toronto and Quebec, estimates that the majority (57%) of RV-positive cases sought health care resources, 36% visiting a physician, 15% an emergency department and 7% requiring hospitalization⁽²⁸⁾.

All of these data indicate that RV is a common viral illness in Canada.

The Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model, estimated the impact of RV gastroenteritis in Canada by the age of 5 years and determined that one child in seven will have sought health care, one child in 20 will have visited an emergency department or have been hospitalized, and one child in 62 will have been hospitalized (Table 3)^(18-20,28-30). This estimate of one in 62 in Canada by the age of 5 years may be high. In the US, estimates have ranged from 1/73 to 1/80. In Canada, several studies have reported RV-associated hospitalization rates. In Toronto, where IV and oral hydration in the

terme ou le décès, elle est associée à une utilisation beaucoup plus élevée des services de santé que la gastro-entérite liée à d'autres causes. Parmi les enfants de < 3 ans souffrant de gastro-entérite qui ont été recrutés dans des cabinets de médecins et des cliniques pédiatriques de tout le pays entre janvier et juin 2005, c'est-à-dire la période épidémique attendue du rotavirus au Canada, 56 % (186/395) étaient positifs pour le rotavirus; de ce nombre, 13 % (22) ont été hospitalisés, 27 % (50) se sont rendus au service des urgences et 13 % (22) ont eu besoin d'une réhydratation intraveineuse⁽²¹⁾. Les enfants infectés par le rotavirus étaient 3,3 fois plus nombreux à être hospitalisés (13 % contre 4 %, $p = 0,008$), 1,9 fois plus nombreux à se rendre au service des urgences (27 % contre 14 %, $p = 0,0082$) et 4,1 fois plus nombreux à recevoir une réhydratation intraveineuse (13 % contre 3 %, $p = 0,0027$) que les patients atteints de gastro-entérite liée à d'autres causes⁽²¹⁾. De la même façon, les enfants qui ont besoin de davantage de soins de santé sont plus nombreux à être infectés par le rotavirus que ceux qui présentent une diarrhée attribuable à d'autres agents viraux. Dans le cadre de l'étude menée à Toronto, seulement 10 % des enfants en garderie souffrant de diarrhée et n'ayant pas consulté un médecin étaient infectés par le rotavirus^(19,20). En revanche, 27 % des enfants ayant consulté un médecin et 75 % des enfants hospitalisés ou ayant reçu une réhydratation intraveineuse au service des urgences étaient atteints d'une diarrhée à rotavirus^(19,20). Tandis que 20 % des enfants atteints de gastro-entérite qui ont été examinés dans les cliniques pédiatriques étaient infectés par le rotavirus, cette proportion était de 60 % dans le cas des enfants dont l'état a nécessité une hospitalisation ou une réhydratation intraveineuse au service des urgences^(19,20).

Dans le cadre d'une étude auprès d'enfants en garderie, la majorité (> 60 %) avaient eu besoin de soins médicaux pour un épisode de diarrhée quelconque⁽²⁰⁾. Bien qu'une visite chez le pédiatre ait suffi pour la majorité des enfants souffrant d'une diarrhée à rotavirus (> 75 % n'ont eu besoin d'aucun autre soin), 17 % ont dû se rendre au service des urgences et 6 % ont été hospitalisés ou ont reçu une réhydratation intraveineuse au service des urgences. Selon le modèle de cohorte sur la gastro-entérite à rotavirus (*Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model*), un modèle mathématique non publié sur le fardeau de la maladie incorporant les données de l'étude MIRAGE et des données épidémiologiques publiées recueillies à Toronto et à Québec, on estime que la majorité (57 %) des cas positifs pour le rotavirus avaient fait appel à des services de santé, 36 % avaient consulté un médecin, 15 % s'étaient rendus au service des urgences et 7 % avaient dû être hospitalisés⁽²⁸⁾.

Toutes ces données indiquent que l'infection à rotavirus est une maladie virale courante au Canada.

Le modèle de cohorte sur la gastro-entérite à rotavirus, a permis d'estimer les répercussions de la gastro-entérite à rotavirus au Canada et de déterminer que, à l'âge de 5 ans, un enfant sur sept aura eu recours à des soins de santé, un enfant sur 20 se sera rendu au service des urgences ou aura été hospitalisé et un enfant sur 62 aura été hospitalisé (tableau 3)^(18-20,28-30). Cette dernière estimation (un enfant sur 62 à l'âge de 5 ans) pourrait être élevée. Aux É.-U., les estimations sont passées de 1/73 à 1/80. Au Canada, plusieurs études ont fait état des taux d'hospitalisation liés au rotavirus. À Toronto, où la réhydratation par voie intraveineuse ou orale est largement pratiquée

emergency department is widely practised, rates of one in 106 were found⁽²⁰⁾, and in Quebec City a hospitalization rate of 320/100,000, or one in 312, occurred between 1985 and 1998⁽³¹⁾. In a subsequent study performed between 1995 and 1999 in Quebec, the hospitalization rate was 450/100,000 or one in 222 children < 5 years of age⁽¹⁸⁾. Thus, the true rate of hospitalization associated with RV in Canadian children is poorly defined. While the rate is likely to vary by geographic region and year, available data suggest that it lies somewhere between 320/100,000 and 1,600/100,000. Given an annual birth cohort of 340,000, as used in the Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model, the total annual number of hospitalizations due to RV can be estimated to be between 1,100 and 5,500.

dans les services des urgences, un taux de un sur 106 a été observé⁽²⁰⁾, tandis qu'à Québec, un taux d'hospitalisation de 320/100 000, ou un sur 312, a été enregistré entre 1985 et 1998⁽³¹⁾. Dans une autre étude menée au Québec entre 1995 et 1999, le taux d'hospitalisation était de 450/100 000, soit un enfant de < 5 ans sur 222⁽¹⁸⁾. Le taux d'hospitalisation réel associé au rotavirus chez les enfants canadiens n'est donc pas bien défini. Même si le taux varie souvent selon la région et l'année, les données disponibles donnent à penser qu'il se situe quelque part entre 320/100 000 et 1 600/100 000. Si on utilise une cohorte de naissance de 340 000 enfants par année, comme c'est le cas avec le modèle de cohorte sur la gastro-entérite à rotavirus, on peut estimer que le nombre annuel total d'hospitalisations attribuables au rotavirus se situe entre 1 100 et 5 500.

Table 3. Annual RV-associated health care burden among Canadian children < 5 years estimated by the Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model⁽²⁸⁾

Endpoint	Average number of episodes/consultations	95% credibility interval
RV gastroenteritis	80,000	60,000 to 103,000
Physician consultations	41,000	27,000 to 56,000
Emergency department visits	17,000	9,000 to 27,000
Hospitalizations	5,500	4,200 to 7,000

Tableau 3. Estimation de l'utilisation annuelle des soins de santé attribuable au rotavirus parmi les enfants canadiens de < 5 ans, selon le modèle de cohorte sur la gastro-entérite à rotavirus⁽²⁸⁾

Critère	Nombre moyen d'épisodes/consultations	Intervalle de crédibilité à 95 %
Gastro-entérites à rotavirus	80 000	60 000 à 103 000
Consultations médicales	41 000	27 000 à 56 000
Visites au service des urgences	17 000	9 000 à 27 000
Hospitalisations	5 500	4 200 à 7 000

Mortality due to RV in Canada is now extremely low with only one reported death due to RV in recent years. While the number of deaths due to RV-associated diarrhea may be an underestimate, owing to the lack of routine testing for RV infection, the low mortality rate is comparable to the situation in the US, where deaths are rare: 20 to 60 deaths per year attributable to RV⁽³²⁾. From a global perspective that takes into consideration developing countries, RV mortality is very different, with an estimated 610,000 children dying per year, accounting for 5% of all deaths in children < 5 years of age.

Au Canada, la mortalité associée au rotavirus est maintenant extrêmement faible, un seul décès de cette nature ayant été signalé au cours des dernières années. Bien que le nombre de décès attribuables à la gastro-entérite à rotavirus soit peut-être sous-estimé, parce que les cas ne sont pas systématiquement soumis à des tests de détection de l'infection, il est comparable à celui qui est relevé aux É.-U., où les décès sont rares, soit 20 à 60 par année⁽³²⁾. Si l'on adopte une perspective mondiale tenant compte des pays en développement, la mortalité associée à l'infection à rotavirus est très différente, un nombre estimé de 610 000 enfants mourant chaque année de cette maladie, ce qui représente 5 % de tous les décès chez les enfants de < 5 ans.

Diarrhea in household contacts

Household transmission of RV gastroenteritis is common. Adults who are in contact with young children are at particularly high risk of RV infection. In one Toronto study, during the 2 weeks before or after RV-associated diarrhea in children < 3 years of age, the rates of diarrhea among contacts < 3 years of age, 3 to 18 years of age and adults were 65% to 74%, 38% to 43% and 29% to 35%, respectively^(19,20). A cross-Canada study in 2005 demonstrated that in 47% of RV cases at least one other family member experienced gastroenteritis between 2 weeks before and 2 weeks after the infection. The mean number of additional cases was one. Among these household contacts experiencing diarrhea, 44% were < 2 years old, 37% were 2 to 5 years, 12% were 6 to 18 years, and 22% were adults⁽²¹⁾.

Specific populations affected and risk factors

One approach to immunization program development is to assess the need for a universal or a targeted approach. Recent studies in the US suggest that while there are factors that may characterize children as priorities for intervention, many of these factors, such as being in child care, being recipients of Medicaid or being without insurance, or the presence of another child in the household < 24 months of age, are shared by large proportions of this population, making a targeted approach to immunization impractical⁽³³⁾. It is important to note that at least two of these factors (i.e. day care attendance and health coverage) are considered to be very different in Canada compared with the US. Further, some factors, such as low birth weight, are clearly risk factors but are relatively uncommon, limiting the impact of a targeted approach. In a Canadian prospective study, socio-economic factors, parental marital status, child care arrangements, including day care centre attendance, and ethnicity did not appear to influence rates of RV hospitalization⁽²⁰⁾.

Geographic: The risk of RV gastroenteritis and its outcomes does not appear to vary by geographic region within the US. There are limited data regarding the regional distribution of RV within Canada; further data are needed.

Socio-economic: Limited data suggest that US children with lower socio-economic status are at greater risk⁽³⁴⁾. US children < 24 months of age covered by Medicaid or without insurance (odds ratio [OR] 2.1, 95% confidence interval [CI] 1.4 to 3.2) and children having a mother without a high school education (OR 1.5, 95% CI 1.0 to 2.3) are at higher risk of hospitalization due to RV⁽³³⁾. A large Toronto study failed to demonstrate an association between socio-economic-cultural factors and RV hospitalization⁽¹⁹⁾.

Diarrhée parmi les contacts familiaux

La transmission intra-familiale de la gastro-entérite à rotavirus est courante. Les adultes qui sont en contact avec de jeunes enfants présentent un risque particulièrement élevé d'infection à rotavirus. Dans une étude menée à Toronto, au cours des 2 semaines précédant ou suivant une gastro-entérite à rotavirus chez des enfants de < 3 ans, le taux de diarrhée parmi les contacts âgés de < 3 ans, de 3 à 18 ans ou d'âge adulte était respectivement de 65 % à 74 %, de 38 % à 43 % et de 29 % à 35 %^(19,20). Une étude pancanadienne menée en 2005 a montré que dans 47 % des cas d'infection à rotavirus, au moins un autre des membres de la famille avait souffert de gastro-entérite au cours des 2 semaines précédant ou suivant l'infection. On comptait en moyenne un cas additionnel. Parmi les contacts familiaux atteints de diarrhée, 44 % étaient âgés de < 2 ans, 37 % étaient âgés de 2 à 5 ans, 12 % étaient âgés de 6 à 18 ans et 22 % étaient des adultes⁽²¹⁾.

Populations particulières touchées et facteurs de risque

Lors de l'élaboration d'un programme de vaccination, une des étapes consiste à déterminer s'il faut adopter une approche universelle ou une approche ciblée. Des études récentes menées aux É.-U. donnent à penser que bien qu'il existe des facteurs pouvant désigner les enfants comme un groupe d'intervention prioritaire, bon nombre de ces facteurs (p. ex., fréquenter une garderie, être bénéficiaire de Medicaid [régime public d'assurance-santé] ou être sans assurance-santé, ou être exposé à un autre enfant de < 24 mois à la maison) sont observés dans une vaste proportion de cette population, ce qui rend l'approche ciblée irréalisable⁽³³⁾. Il est important de mentionner qu'au moins deux de ces facteurs (c'est-à-dire fréquenter une garderie et bénéficier d'une assurance-santé) diffèrent beaucoup au Canada comparativement aux É.-U.. En outre, certains facteurs, comme un faible poids à la naissance, sont sans conteste des facteurs de risque, mais sont relativement peu courants, ce qui limite l'impact d'une approche ciblée. Dans une étude canadienne prospective, les facteurs socio-économiques, la situation matrimoniale des parents, les dispositions relatives à la garde des enfants (y compris la fréquentation d'une garderie) et l'origine ethnique n'ont pas semblé influencer sur le taux d'hospitalisation associée au rotavirus⁽²⁰⁾.

Région géographique : Aux É.-U., le risque de gastro-entérite à rotavirus et les issues de la maladie ne semble pas varier selon la région. Les données sur la distribution régionale de l'infection à rotavirus au Canada sont limitées; plus de données sont nécessaires.

Statut socio-économique : Des données limitées donnent à penser que les enfants américains ayant un faible statut socio-économique sont plus à risque⁽³⁴⁾. Les enfants américains de < 24 mois qui sont bénéficiaires de Medicaid ou qui n'ont pas d'assurance-santé (rapport de cotes [RC] : 2,1; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,4 à 3,2) et les enfants dont la mère n'a pas de diplôme d'études secondaires (RC : 1,5; IC à 95 % : 1,0 à 2,3) sont plus à risque d'être hospitalisés à la suite d'une infection à rotavirus⁽³³⁾. Une vaste étude menée à Toronto n'a pas permis de montrer d'association entre les facteurs socio-économiques et culturels et l'hospitalisation associée au rotavirus⁽¹⁹⁾.

Prematurity: A Washington State study found that premature infants are at increased risk of hospitalization from gastroenteritis, including viral gastroenteritis⁽³⁴⁾. In a Toronto study, a history of prematurity was found in 13% of children admitted with RV in the first year of life, which was higher than the regional rate of prematurity of 7%, suggesting the possibility of more severe disease in this group⁽¹⁹⁾.

Low birth weight: In Washington State, infants with low birth weight (< 2500 g) had an increased risk of hospitalization for up to 24 months of age (OR 2.8, 95% CI 1.6 to 5.0)⁽³⁴⁾. This has also been identified as a risk factor for mortality from diarrhea in the US⁽³⁵⁾. Because parental recall of birth weight vs. prematurity may be problematic there may be some overlap between these two risk factors⁽³³⁾.

Breastfeeding: The impact of breastfeeding on the incidence and severity of RV is not entirely clear. In a recent US study, breastfeeding was protective against RV hospitalization in the first 6 months of life (OR 5.1, 95% CI 1.2 to 13.2), and several studies have shown breastfeeding to be protective against symptomatic RV infection⁽³³⁾. However, in a study performed in Bangladesh, although breastfeeding was protective against severe RV diarrhea during the first year of life, with a more pronounced effect among infants exclusively breastfed, there was no overall protection during the first 2 years of life, suggesting that breastfeeding only postponed infection to an older age⁽³⁶⁾. In one Canadian study, a quarter of all children admitted under 1 year of age were receiving breast milk, suggesting that breastfeeding does not provide complete protection⁽¹⁹⁾. Cohort studies report the highest infection rate between 4 and 6 months of age, coinciding with a number of potential factors, such as weaning, declining maternal antibody or increased opportunity for exposure. The greater protection and likelihood of asymptomatic infection afforded infants whose mothers' breast milk had higher levels of glycoprotein lactadherin supports a role for breast milk itself⁽³⁷⁾.

Day care centre attendance: US children in child care were more likely to be hospitalized for RV than those cared for at home, particularly those \geq 24 months of age⁽³³⁾. It is important to note that there are marked differences between US and Canadian child care in levels of provider education, age at entry and child:staff ratios. A Canadian prospective study failed to find an association with child care arrangement, including day care centre attendance⁽¹⁹⁾.

Prématurité : Une étude menée dans l'État de Washington a révélé que les enfants prématurés sont plus à risque d'être hospitalisés pour une gastro-entérite, y compris la gastro-entérite d'origine virale⁽³⁴⁾. Une étude menée à Toronto a révélé que 13 % des enfants admis pour une infection à rotavirus au cours de leur première année de vie étaient prématurés, ce qui est plus élevé que le taux régional de prématurité (7 %) et laisse donc croire à la possibilité que la maladie soit plus grave dans ce groupe⁽¹⁹⁾.

Faible poids à la naissance : Dans l'État de Washington, les nourrissons (jusqu'à l'âge de 24 mois) qui avaient un faible poids à la naissance (< 2500 g) étaient plus à risque d'être hospitalisés (RC : 2,8; IC à 95 % : 1,6 à 5,0)⁽³⁴⁾. Le faible poids à la naissance a aussi été reconnu comme un facteur de risque de mortalité liée à la diarrhée aux É.-U.⁽³⁵⁾. Étant donné que les parents confondent parfois dans leurs souvenirs le faible poids à la naissance et la prématurité, il est possible qu'il y ait un chevauchement entre ces deux facteurs de risque⁽³³⁾.

Allaitement : L'impact de l'allaitement sur l'incidence et la gravité de l'infection à rotavirus n'est pas parfaitement clair. Une étude américaine récente a révélé que l'allaitement prévenait l'hospitalisation liée au rotavirus au cours des 6 premiers mois de vie (RC : 5,1; IC à 95 % : 1,2 à 13,2), et plusieurs études ont révélé que l'allaitement offrait une protection contre la manifestation symptomatique de l'infection⁽³³⁾. Dans une étude menée au Bangladesh, toutefois, on a noté que l'allaitement protégeait les enfants contre la diarrhée grave associée au rotavirus au cours de leur première année de vie, et ce, avec un effet plus prononcé chez les nourrissons exclusivement nourris au sein, mais on n'a pas observé de protection générale au cours des 2 premières années de vie, ce qui donne à penser que l'allaitement ne fait que repousser l'infection à un âge plus avancé⁽³⁶⁾. Dans une étude canadienne, un quart des enfants admis avant l'âge de 1 an consommaient du lait maternel, ce qui laisse croire que l'allaitement n'offre pas une protection complète⁽¹⁹⁾. Des études de cohortes font état de taux d'infection plus élevés entre l'âge de 4 et 6 mois, ce qui coïncide avec un certain nombre de facteurs potentiels, comme le sevrage, la baisse des anticorps maternels ou la hausse des possibilités d'exposition. Les enfants dont les mères avaient un lait dont la concentration en glycoprotéine lactadhérine était élevée étaient mieux protégés et plus nombreux à être asymptomatiques en cas d'infection, ce qui semble indiquer que le lait maternel joue un rôle en lui-même⁽³⁷⁾.

Fréquentation d'une garderie : Les enfants américains qui fréquentaient une garderie étaient plus nombreux à être hospitalisés pour une infection à rotavirus que les enfants gardés à la maison, en particulier les enfants âgés de \geq 24 mois⁽³³⁾. Il est important de mentionner qu'il existe des différences marquées entre les garderies canadiennes et américaines pour ce qui est du niveau de scolarité des éducateurs, de l'âge d'entrée et du ratio enfant:éducateur. Une étude prospective canadienne n'a pas permis de montrer d'association avec les modalités de garde, y compris avec la fréquentation d'une garderie⁽¹⁹⁾.

Presence of another child in the house < 24 months old:

This is a recently identified risk factor for RV hospitalization (OR 1.6, 95% CI 1.1 to 2.3)⁽³³⁾. It has also been identified as a risk factor for development of RV diarrhea⁽³⁸⁾. It is important to note that neither study assessed household crowding.

Maternal age < 25 years: This has been identified as a risk for infant RV hospitalization in the United States (OR 1.4, 95% CI 1.0 to 2.0)^(33,34).

Child's gender: In a US study, male children were identified as having a greater risk of RV diarrhea than female children⁽³⁴⁾. A Canadian study showed that significantly more male (57%) than female children presented with diarrhea, although the proportion who were RV positive was similar⁽²⁰⁾. This is also consistent with findings of both the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT), in which 60% of rotavirus cases presenting to the emergency department or hospital were male (Lisa Landry, IMPACT/ PHAC database: personal communication, 2007), and MIRAGE, in which 59% of the rotavirus positive cases were male⁽²¹⁾.

Immunocompromised persons: Children and adults who are immunocompromised because of congenital immunodeficiency, haematopoietic transplantation or solid organ transplantation sometimes experience severe, prolonged and even fatal RV gastroenteritis⁽³⁹⁻⁴²⁾. The median duration of viral shedding is 17 days (4 to 73 days)⁽⁴³⁾.

Nosocomial RV: Children hospitalized with community-acquired RV infection have the potential to be sources of nosocomial cases of infection. IMPACT identified that 32% to 35% of the cases identified in hospitalized children across Canada were nosocomial (Dr. P. Sockett, IMPACT/ PHAC database: personal communication, 2007). A Canadian study in 1990 noted a nosocomial diarrhea (not exclusively rotavirus) rate of 4.5 infected children per 100 admissions⁽⁴⁴⁾.

First Nations and Inuit: Historically in Canada, First Nations and Inuit populations had high rates of RV disease in the 1970s. A prospective study done in the early 1980s found that Inuit infants in remote, isolated northern communities had significantly higher rates of RV-associated diarrhea in the first 6 months of life (0.73 to 1.07 infections per child per year) than First Nations infants (0.36 infections per child per year)⁽⁴⁵⁾.

Adults: Among adults in the US, RV infection causes gastroenteritis primarily in travellers returning from developing countries, parents and persons caring for children with RV gastroenteritis, immunocompromised persons, and older adults⁽⁴⁶⁾. Outbreaks of RV gastroenteritis have been

Présence à la maison d'un autre enfant de < 24 mois : Ce facteur de risque d'hospitalisation liée au rotavirus a été reconnu récemment (RC : 1,6; IC à 95 % : 1,1 to 2,3)⁽³³⁾. Il s'agit également d'un facteur de risque de diarrhée causée par le rotavirus⁽³⁸⁾. Il est important de mentionner qu'aucune étude n'a évalué le nombre de personnes partageant le domicile.

Mère âgée de < 25 ans : Ce facteur a été reconnu comme un facteur de risque d'hospitalisation liée au rotavirus chez les nourrissons aux É.-U. (RC : 1,4; IC à 95 % : 1,0 à 2,0)^(33,34).

Sexe : Une étude américaine a révélé que les enfants de sexe masculin présentaient un risque plus élevé de gastro-entérite à rotavirus que les enfants de sexe féminin⁽³⁴⁾. Dans une étude canadienne, les enfants de sexe masculin étaient beaucoup plus nombreux que les enfants de sexe féminin à souffrir de diarrhée (57 %), même si la proportion d'enfants positifs pour le rotavirus était similaire⁽²⁰⁾. Ces données correspondent également aux résultats du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), dans lequel 60 % des cas d'infection à rotavirus qui se rendaient au service des urgences ou à l'hôpital étaient de sexe masculin (Lisa Landry, IMPACT/base de données de l'ASPC : communication personnelle, 2007), et à ceux de l'étude MIRAGE, dans laquelle 59 % des cas positifs pour le rotavirus étaient de sexe masculin⁽²¹⁾.

Personnes immunodéprimées : Les enfants et les adultes qui sont immunodéprimés de naissance ou en raison d'une greffe de cellules hématopoïétiques ou d'organe plein souffrent parfois de gastro-entérite à rotavirus grave, de longue durée et même mortelle⁽³⁹⁻⁴²⁾. La durée médiane d'excrétion du virus est de 17 jours (4 à 73 jours)⁽⁴³⁾.

Infection nosocomiale à rotavirus : Les enfants hospitalisés atteints d'une infection à rotavirus d'origine communautaire peuvent être des sources d'infection nosocomiale. Le programme IMPACT a évalué que de 32 à 35 % des cas relevés chez les enfants hospitalisés au Canada avaient été infectés à l'hôpital (Dr P. Sockett, IMPACT/base de données de l'ASPC : communication personnelle, 2007). Une étude canadienne menée en 1990 a fait état d'un taux de diarrhée nosocomiale (pas exclusivement liée au rotavirus) de 4,5 enfants pour 100 admissions⁽⁴⁴⁾.

Membres des Premières nations et Inuits : Au Canada, dans les années 1970, les membres des Premières nations et les Inuits affichaient des taux élevés de gastro-entérite à rotavirus. Une étude prospective menée au début des années 1980 a révélé que chez les nourrissons inuits des communautés nordiques éloignées et isolées, les taux de diarrhée liée au rotavirus étaient beaucoup plus élevés au cours des 6 premiers mois de vie (0,73 à 1,07 infection par enfant par année) que chez ceux des Premières nations (0,36 infection par enfant par année)⁽⁴⁵⁾.

Adultes : Chez les adultes américains, l'infection à rotavirus cause la gastro-entérite principalement parmi les voyageurs qui reviennent de pays en développement, les parents et les personnes qui prennent soin d'enfants souffrant de gastro-entérite à rotavirus, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées⁽⁴⁶⁾. Des éclosions de gastro-entérite à rotavirus ont été signalées dans des établissements de

reported in long-term care facilities and are associated with considerable morbidity in this setting⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Summary of rotavirus epidemiology

- Rotavirus is a common cause of gastroenteritis in children; overall, approximately 20% of all childhood gastroenteritis is caused by rotavirus.
- Rotavirus is associated with considerable health care utilization, approximately 35% of children with rotavirus gastroenteritis seeing a physician, 15% visiting an emergency department and 7% requiring hospitalization.
- Rotavirus causes the majority of childhood gastroenteritis requiring hospitalization; overall, between 1/62 to 1/312 children < 5 years of age will require hospitalization for rotavirus.
- Household transmission of rotavirus is common, at least one other family member experiencing gastroenteritis in 47% of cases.

Rotavirus vaccines: Rotashield®

In 1998, Rotashield® (Wyeth-Lederle Vaccines), a rhesus-human reassortant RV vaccine, was recommended for routine vaccination of US infants in a schedule of three doses at ages 2, 4 and 6 months^(50,51). However, it was withdrawn from the US market within 1 year of its introduction because of an association with intussusception. In the first 9 months after licensure and immunization of > 600,000 children with one to three doses, intussusception developed in 15 children during the 2-week period immediately following vaccine administration⁽²²⁾. The risk of intussusception was approximately 20-fold within 3 to 14 days following the first dose and approximately five-fold within 3 to 14 days following the second dose^(15,52). Overall, the risk associated with the first dose of Rotashield® was estimated to be approximately 1 case per 5,000 to 10,000 children immunized⁽⁵²⁾. The risk of intussusception appears to have been age-dependent, in that the risk increased with greater age at vaccination, particularly with receipt of the first dose after 3 months of age. Eighty percent of intussusception cases reported occurred in the 38% of infants who were ≥ 90 days old at the time of administration of the first vaccine dose⁽⁵³⁾. Infants immunized with their first dose of Rotashield® < 3 months of age had a substantially lower risk of intussusception than those who were older (approximately 1/30,000 vs. < 1/8000)⁽⁵³⁾. No vaccine-associated cases of intussusception were observed among infants who received the first dose of Rotashield® at < 60 days of age⁽⁵³⁾.

soins de longue durée et sont associées à une morbidité considérable dans ce milieu⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Sommaire de l'épidémiologie du rotavirus

- Le rotavirus est une cause courante de gastro-entérite chez l'enfant. Dans l'ensemble, environ 20 % de tous les cas de gastro-entérite chez l'enfant sont causés par le rotavirus.
- L'infection à rotavirus est associée à une utilisation considérable des soins de santé. En effet, parmi les enfants atteints de gastro-entérite à rotavirus, environ 35 % consultent un médecin, 15 % se rendent au service des urgences et 7 % doivent être hospitalisés.
- Le rotavirus est responsable de la majorité des cas de gastro-entérite nécessitant une hospitalisation chez l'enfant. Dans l'ensemble, entre 1/62 à 1/312 enfants de < 5 ans devront être hospitalisés pour une infection à rotavirus.
- La transmission familiale de l'infection à rotavirus est courante. En effet, au moins un autre membre de la famille souffre de gastro-entérite dans 47 % des cas.

Vaccins contre le rotavirus : Rotashield®

En 1998, Rotashield® (Wyeth-Lederle Vaccines), un vaccin antirotavirus à souches réassorties de virus rhésus-humain, a été recommandé aux É.-U. pour la vaccination systématique des nourrissons selon un schéma de trois doses, soit aux âges de 2, 4 et 6 mois^(50,51). Ce produit a toutefois été retiré du marché américain dans l'année suivant son introduction en raison d'une association avec l'intussusception. Dans les 9 mois suivant l'homologation, après que > 600 000 enfants eurent reçu de une à trois doses, 15 enfants ont présenté une intussusception au cours des 2 semaines suivant l'administration du vaccin⁽²²⁾. Le risque d'intussusception était environ 20 fois plus élevé au cours des 3 à 14 jours suivant la première dose, et environ 5 fois plus élevé au cours des 3 à 14 jours suivant la deuxième dose^(15,52). Globalement, on a estimé que le risque associé à la première dose de Rotashield® était environ de un cas pour 5 000 à 10 000 enfants immunisés⁽⁵²⁾. Le risque d'intussusception semblait être fonction de l'âge, car il augmentait avec l'âge au moment de la vaccination, en particulier lorsque la première dose était administrée après l'âge de 3 mois. Quarante-vingt pour cent des cas d'intussusception signalés touchaient les 38 % de nourrissons qui étaient âgés de ≥ 90 jours au moment de l'administration de la première dose⁽⁵³⁾. Les nourrissons recevant la première dose de Rotashield® à un âge < 3 mois couraient beaucoup moins de risque d'intussusception que les nourrissons plus âgés (environ 1/30 000 contre < 1/8 000)⁽⁵³⁾. Aucun cas d'intussusception associée au vaccin n'a été observé parmi les nourrissons ayant reçu la première dose de Rotashield® à un âge de < 60 jours⁽⁵³⁾.

The relationship between vaccine-associated intussusception risk and increased age at first vaccination was confirmed by Rothman et al. using alternative mathematical modeling techniques⁽⁵⁴⁾. On the basis of these analyses, the authors have suggested that much of the adverse effect that Rotashield[®] vaccination had on the occurrence of intussusception could have been averted by confining the administration of the vaccine to very young infants^(53,54). The World Health Organization (WHO) Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), after reviewing all available data, concluded that the risk of Rotashield[®]-associated intussusception was greater in infants vaccinated after 60 days of age but that insufficient evidence was available to conclude that the use of the vaccine among infants < 60 days of age was associated with a lower risk⁽⁵⁵⁾. GACVS noted that the possibility of an age-dependent risk of intussusception should be taken into account when assessing future RV vaccines.

In addition to intussusception, post-marketing surveillance has suggested an association between Rotashield[®] and a spectrum of other gastrointestinal symptoms, including gastroenteritis and hematochezia (bloody stools)⁽⁵⁶⁾.

Pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine: RotaTeq[™]

Vaccine composition

RotaTeq[™] is a live, oral, pentavalent vaccine that contains five live reassortant RVs. The RV parent strains of the reassortants were isolated from human and bovine hosts. Four reassortant RVs express one of the outer capsid proteins (G1, G2, G3 or G4) from the human RV parent strain and the attachment protein (P7) from the bovine RV parent strain. The fifth reassortant virus expresses the attachment protein P1[8] (genotype P[8]) from the human RV parent strain and the outer capsid protein G6 from the bovine RV parent strain. The parent bovine strain RV WC3 - G6, P7[5] used in all reassortants has been passaged in African green monkey cells, and the reassortants are propagated in Vero monkey kidney cell lines using standard tissue culture techniques in the absence of antifungal agents.

Each 2 mL vaccine dose contains a minimum level of the five reassortants as follows:

G1:	2.2 x 10 ⁶ infectious units
G2:	2.8 x 10 ⁶ infectious units
G3:	2.2 x 10 ⁶ infectious units
G4:	2.0 x 10 ⁶ infectious units
P1[8]:	2.3 x 10 ⁶ infectious units.

Reassortants are suspended in a buffered stabilizer solution. Each vaccine dose is supplied as a single, pre-filled 2 mL unit dose in a plastic dosing tube with a twist-off cap and contains sucrose, sodium citrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium hydroxide, polysorbate 80 and also cell

La relation entre le risque d'intussusception associée au vaccin et un âge plus avancé au moment de la première dose a été confirmée par Rothman et ses coll. à l'aide de méthodes de modélisation mathématique non conventionnelles⁽⁵⁴⁾. En se fondant sur ces analyses, les auteurs ont suggéré qu'une bonne partie des effets indésirables associés à Rotashield[®] relativement à l'intussusception aurait pu être prévenus en limitant l'administration du vaccin aux très jeunes nourrissons^(53,54). Après avoir étudié toutes les données disponibles, le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins (CCSV) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a conclu que le risque d'intussusception associé à Rotashield[®] était plus élevé chez les nourrissons vaccinés après l'âge de 60 jours, mais que les données étaient insuffisantes pour conclure que l'usage du vaccin auprès des nourrissons de < 60 jours était associé à un risque plus faible⁽⁵⁵⁾. Le CCSV a souligné que la possibilité que le risque d'intussusception soit dépendant de l'âge devrait être prise en compte au moment d'évaluer les futurs vaccins contre le rotavirus.

Un plus de l'intussusception, les données de surveillance post-commercialisation semblent indiquer qu'il existe une association entre Rotashield[®] et un ensemble d'autres symptômes gastro-intestinaux, y compris la gastro-entérite et la rectorragie⁽⁵⁶⁾.

Vaccin antirotavirus pentavalent à souches réassorties de virus humain-bovin : RotaTeq^{MC}

Composition du vaccin

RotaTeq^{MC} est un vaccin pentavalent oral contenant cinq souches réassorties de rotavirus vivant. Les souches mères des souches virales réassorties ont été isolées à partir d'hôtes humains et bovins. Quatre souches réassorties expriment une des protéines de la capsid externe (G1, G2, G3 ou G4) de la souche mère du rotavirus humain et la protéine de fixation (P7) de la souche mère du rotavirus bovin. La cinquième souche réassortie exprime la protéine de fixation P1[8] (génotype P[8]) de la souche mère du rotavirus humain et la protéine G6 de la capsid externe de la souche mère du virus bovin. La souche mère du virus bovin RV WC3 - G6, P7[5] utilisée dans toutes les souches réassorties a été cultivée sur des cellules de grivet d'Afrique, et les souches réassorties ont été cultivées sur des cellules Vero (lignée cellulaire de rein de singe) à l'aide de méthodes classiques de culture tissulaire, en l'absence d'antifongiques.

La concentration minimale des cinq souches réassorties contenue dans chaque dose de vaccin de 2 mL est la suivante :

G1 :	2,2 x 10 ⁶ unités infectieuses
G2 :	2,8 x 10 ⁶ unités infectieuses
G3 :	2,2 x 10 ⁶ unités infectieuses
G4 :	2,0 x 10 ⁶ unités infectieuses
P1[8] :	2,3 x 10 ⁶ unités infectieuses

Les souches réassorties sont en suspension dans une solution stabilisante tamponnée. Le vaccin est offert dans un tube doseur en plastique contenant une dose unique de 2 mL, muni d'un bouchon dévissable. Chaque dose renferme du sucrose, du citrate de sodium, du monohydrate monobasique de phosphate de sodium, de l'hydroxyde

culture media and trace amounts of fetal bovine serum. There are no preservatives or thimerosal present, and all packaging is latex free. No reconstitution or dilution is required.

Immunogenicity

The immune correlates of protection from RV infection and disease are not fully understood. In clinical trials, seroconversion, defined as a 3-fold or greater rise in antibody titre from baseline, for neutralizing antibodies to G1, G2, G3, G4 and P1[8] were significantly higher in vaccine recipients than placebo groups (21% to 76% versus 0% to 7.4%)⁽⁵⁷⁾. Seroconversion rates for IgA antibody to RV were 95% (95% CI 91.2% to 97.8%) among 189 vaccine recipients versus 14.3% (95% CI 9.3% to 20.7%) among 161 placebo recipients⁽⁵⁸⁾.

Efficacy

RotaTeq™ has been evaluated in three phase III trials, the largest of which was the Rotavirus Efficacy and Safety Trial. A total of 71,942 infants have been studied in these phase III trials (36,165 who received RotaTeq™ and 35,560 who received placebo)^(15,58). In these trials, three doses of RotaTeq™ were administered orally beginning at 6 to 12 weeks of age with a 4 to 10 week interval between doses. Doses were administered up to 32 weeks of age without restriction due to breastfeeding or administration of other licensed childhood vaccines, except oral poliovirus vaccine.

Overall, the efficacy of three doses of RotaTeq™ against **severe** RV gastroenteritis caused by G serotypes contained in the vaccine (G1, G2, G3, G4) was 98.2% (95% CI 89.6% to 100%) and against RV gastroenteritis of **any** severity was 73.8% (95% CI 67.2% to 79.3%) during the first full rotavirus season after completion of vaccination. The vaccine was designed to prevent RV gastroenteritis caused by the individual G serotypes contained in the vaccine (G1, G2, G3, G4); P1[8] was included in the vaccine to potentially provide cross-protection against non-vaccine G serotypes that may contain P1[8]. On the basis of limited data, the efficacy of the vaccine against RV gastroenteritis of any severity caused by the non-vaccine serotype G9 was 74% (95% CI < 0% to 99.5%) (Table 4). However, it should be noted that the frequency of infection with non-G1 strains was very low. The confidence intervals around the efficacy estimate for G2, G3, G4 and G9 strains are broad and, in fact, cross 1 for G3, G4 and G9. Therefore, further data are needed to establish the efficacy of RotaTeq™ against non-G1 strains.

de sodium, du polysorbate 80, un milieu de culture cellulaire et des traces de sérum de veau foetal. Le vaccin ne contient pas d'agent de conservation ni de thimérosal, et le conditionnement est exempt de latex. Aucune reconstitution ni dilution ne sont nécessaires.

Immunogénéicité

Les corrélats immunitaires de la protection contre l'infection à rotavirus et la maladie qu'elle provoque n'ont pas été totalement élucidés. Dans le cadre d'essais cliniques, la séroconversion (définie comme une multiplication par au moins 3 du titre d'anticorps par rapport au titre de référence) pour les anticorps neutralisants contre les types G1, G2, G3, G4 et P1[8] était beaucoup plus élevée parmi les sujets vaccinés que parmi les sujets ayant reçu un placebo (21 % à 76 % contre 0 % à 7,4 %) ⁽⁵⁷⁾. Le taux de séroconversion pour les anticorps de type IgA contre le rotavirus était de 95 % (IC à 95 % : 91,2 % à 97,8 %) chez les 189 sujets vaccinés contre 14,3 % (IC à 95 % : 9,3 % à 20,7 %) chez les 161 sujets ayant reçu un placebo ⁽⁵⁸⁾.

Efficacité

RotaTeq^{MC} a été évalué dans le cadre de trois essais de phase III, le plus vaste étant le Rotavirus Efficacy and Safety Trial. Au total, 71 942 nourrissons ont participé à ces essais (36 165 ont reçu RotaTeq^{MC} et 35 560 ont reçu un placebo)^(15,58). Au cours des essais, on a administré trois doses orales de RotaTeq^{MC}, la première à l'âge de 6 à 12 semaines, et les autres à un intervalle de 4 à 10 semaines. La dernière dose était administrée au plus tard à l'âge de 32 semaines, sans restriction liée à l'allaitement ni à l'administration d'autres vaccins homologués pour enfants, à l'exception du vaccin antipoliomyélitique.

Dans l'ensemble, les trois doses de RotaTeq^{MC} avaient une efficacité de 98,2 % (IC à 95 % : 89,6 % à 100 %) contre la gastro-entérite à rotavirus **grave** causée par les sérotypes G contenus dans le vaccin (G1, G2, G3, G4) et une efficacité de 73,8 % (IC à 95 % : 67,2 % à 79,3 %) contre la gastro-entérite à rotavirus de **toute** intensité, et ce, au cours de la première saison complète d'activité du rotavirus suivant la série vaccinale. Le vaccin a été conçu pour prévenir la gastro-entérite à rotavirus causée par les sérotypes individuels G contenus dans le vaccin (G1, G2, G3, G4); le type P1[8] a été inclus dans le vaccin pour offrir une protection croisée potentielle contre les sérotypes G non contenus dans le vaccin et pouvant posséder la protéine P1[8]. Selon des données limitées, l'efficacité du vaccin contre la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité causée par le sérotype G9 (non contenu dans le vaccin) était de 74 % (IC à 95 % : < 0 % à 99,5 %) (tableau 4). Il faut toutefois mentionner que la fréquence de l'infection par des souches autres que G1 était très faible. Les intervalles de confiance liés aux estimations de l'efficacité contre les souches G2, G3, G4 et G9 sont larges, et comprennent en effet la valeur 1 dans le cas de G3, G4 et G9. Par conséquent, plus de données sont nécessaires pour établir l'efficacité de RotaTeq^{MC} contre les souches autres que G1.

In a smaller sample of 4,512 infants (2,207 RotaTeq™, 2,305 placebo), the second season efficacy of the vaccine against G1-G4 RV gastroenteritis of any severity was 62.6% (95% CI 44.3% to 75.4%) and that against severe disease was 88.0% (95% CI 49.4% to 98.7%) (36/813 vaccine recipients vs. 88/756 placebo recipients for whom data were available)⁽⁵⁸⁾.

À l'aide d'un échantillon plus petit formé de 4 512 nourrissons (2 207 ont reçu RotaTeq^{MC} et 2 305 ont reçu un placebo), on a déterminé qu'au cours de la deuxième saison d'activité du rotavirus suivant la vaccination, le vaccin avait une efficacité de 62,6 % (IC à 95 % : 44,3 % à 75,4 %) contre la gastro-entérite de toute intensité causée par les sérotypes G1 à G4 et une efficacité de 88,0 % (IC à 95 % : 49,4 % à 98,7 %) contre la gastro-entérite grave causée par ces mêmes sérotypes (36/813 sujets vaccinés contre 88/756 sujets ayant reçu un placebo pour lesquels des données étaient disponibles)⁽⁵⁸⁾.

Table 4. Efficacy of RotaTeq™ rotavirus vaccine against RV gastroenteritis caused by G serotypes contained in the vaccine through the first full RV season after completion of vaccination in phase III trials (adapted from the Product Monograph)

Endpoint	Number of cases/number of evaluable subjects		% efficacy (95% CI)
	RotaTeq™	Placebo	
RV gastroenteritis of any severity			
G1-G4	97/2,758	369/2,869	73.8 (67.2-79.3)*
G1	85/2,757	339/2,860	75.0 (68.2-80.5)*
G2	6/2,755	17/2,856	63.4 (2.7-88.2)*
G3	3/2,754	7/2,850	55.6 (<0-92.6)
G4	3/2,754	6/2,850	48.1 (<0-91.6)
G9	1/2,754	4/2,849	74.1 (<0-99.5)
Severe G1-G4 RV gastroenteritis	1/2,747	57/2,834	98.2 (89.6-100)*

*Statistically significant

Tableau 4. Efficacité du vaccin antirotavirus RotaTeq^{MC} contre la gastro-entérite causée par les sérotypes G contenus dans le vaccin au cours de la première saison complète d'activité du rotavirus après la fin de la vaccination, dans le cadre d'essais de phase III (adaptation de la monographie de produit)

Paramètre	Nombre de cas/nombre de sujets évaluable		% d'efficacité (IC à 95 %)
	RotaTeq ^{MC}	Placebo	
Gastro-entérite à rotavirus de toute intensité			
G1-G4	97/2 758	369/2 869	73,8 (67,2-79,3)*
G1	85/2 757	339/2 860	75,0 (68,2-80,5)*
G2	6/2 755	17/2 856	63,4 (2,7-88,2)*
G3	3/2 754	7/2 850	55,6 (< 0-92,6)
G4	3/2 754	6/2 850	48,1 (< 0-91,6)
G9	1/2 754	4/2 849	74,1 (< 0-99,5)
Gastro-entérite grave causée par les types G1-G4	1/2 747	57/2 834	98,2 (89,6-100)*

*Statistiquement significatif

In the large Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST), among infants included in the per-protocol analysis (28,646 in the vaccine group and 28,488 in the placebo group), RotaTeq™ reduced G1-G4 RV-associated hospitalization or emergency department visits by 94.5% (95% CI 91.2% to 96.6%) and non-urgent office or clinic visits by 86% (95% CI 73.9% to 92.5%)⁽⁵⁸⁾. Further, there was a reduction of 58.9% (95% CI 51.7% to 65.0%) in all gastroenteritis-related hospitalizations after the first dose (Table 5). Among the parents/guardians of the 68,038 infants studied, there was an 86.6% (95% CI 78.0% to 91.9%) reduction in work days lost (65 lost days for parents/guardians of vaccine recipients versus 487 lost days for parents/guardians of placebo recipients)⁽⁵⁸⁾. Similarly, in the MIRAGE Study, parents of children with RV were more likely to take time off work than parents of children with gastroenteritis of other causes (54% vs. 37%, $p = 0.003$)⁽²¹⁾. Parents of children with RV who took time off work missed an average of 2.6 days compared with 1.8 days for parents of children with gastroenteritis due to other causes (non-significant difference)⁽²¹⁾.

Data on the efficacy of fewer than three doses of RotaTeq™ are limited. In a very small study of < 100 children, estimated efficacy in reducing RV hospitalization after one, two and three doses was 29% (95% CI < 0% to 73.3%), 80% (95% CI 8.5% to 95.8%) and 95% (95% CI 91.5% to 96.5%), respectively⁽⁵⁹⁾. In the REST trial, the comparatively higher one-dose efficacy, of 58.9%, in reducing all-cause diarrhea hospitalizations⁽⁵⁸⁾ may be explained by differences in study time and place. The overall efficacy of RotaTeq™ for the prevention of emergency department visits or hospitalization due to all serotypes of RV was 83%, 81% and 95% 2 weeks following the first, second and third dose, respectively⁽⁶⁰⁾.

Dans le cadre du vaste Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST), parmi les nourrissons inclus dans l'analyse selon le protocole (28 646 vaccinés et 28 488 dans le groupe placebo), RotaTeq^{MC} a réduit de 94,5 % (IC à 95 % : 91,2 % à 96,6 %) les hospitalisations ou les consultations au service des urgences liées aux infections par les souches de rotavirus G1-G4 et a réduit de 86 % (IC à 95 % : 73,9 % à 92,5 %) les consultations non urgentes dans les cabinets ou les cliniques⁽⁵⁸⁾. En outre, on a noté une baisse de 58,9 % (IC à 95 % : 51,7 % à 65,0 %) de toutes les hospitalisations associées à la gastro-entérite après la première dose (tableau 5). Parmi les parents ou les tuteurs des 68 038 nourrissons participant à l'essai, on a observé une baisse de 86,6 % (IC à 95 % : 78,0 % à 91,9 %) des jours de travail perdus (65 jours parmi les parents/tuteurs des sujets vaccinés contre 487 jours parmi les parents/tuteurs des sujets ayant reçu un placebo)⁽⁵⁸⁾. De même, dans le cadre de l'étude MIRAGE, les parents d'enfants infectés par le rotavirus étaient plus nombreux à prendre congé que les parents d'enfants atteints de gastro-entérite ayant une autre cause (54 % contre 37 %, $p = 0,003$)⁽²¹⁾. Les parents d'enfants infectés par le rotavirus qui ont pris congé se sont absentés en moyenne 2,6 jours, comparativement à 1,8 jour dans le cas des parents d'enfants atteints de gastro-entérite ayant une autre cause (différence non significative)⁽²¹⁾.

Les données sur l'efficacité de moins de trois doses de RotaTeq^{MC} sont limitées. Dans une étude de très petite envergure portant sur < 100 enfants, on a estimé que l'efficacité du vaccin relativement à la réduction de l'hospitalisation associée au rotavirus après une, deux et trois doses était respectivement de 29 % (IC à 95 % : < 0 % à 73,3 %), 80 % (IC à 95 % : 8,5 % à 95,8 %) et 95 % (IC à 95 % : 91,5 % à 96,5 %) ⁽⁵⁹⁾. Dans l'essai REST, l'efficacité comparativement plus élevée d'une seule dose (58,9 %) en ce qui concerne la réduction de l'hospitalisation liée à une diarrhée de toute cause⁽⁵⁸⁾ peut s'expliquer par les différences quant au moment et au lieu où l'étude a été menée. L'efficacité globale de RotaTeq^{MC} pour la prévention des consultations au service des urgences ou des hospitalisations attribuables à tous les sérotypes de rotavirus était respectivement de 83 %, 81 % et 95 % 2 semaines suivant la première, la deuxième et la troisième dose⁽⁶⁰⁾.

Table 5. Number of health care contacts and reduction in rates of RV gastroenteritis caused by G serotypes contained in the RotaTeq™ vaccine*

Type of health care contact	RotaTeq™ n = 34,035	Placebo n = 34,003	Rate reduction, %
Combined hospitalization or emergency department (ED) visit†	20	369	94.5 (91.2-98.2)
G1			
G2	16	328	95.1 (91.6-97.1)
G3	1	8	87.6 (< 0-98.5)
G4	1	15	93.4 (49.4-99.1)
G9	2	18	89.1 (52.0-97.5)
	0	13	100.0 (67.4-100.0)
Hospitalization†			
Rotavirus	6	144	95.8 (90.5-98.2)
All-causes			59.0 (56-65)
ED visits†	14	225	93.7 (88.8-96.5)
Non-urgent visits‡	13	98	86.0 (73.9-92.5)

*Per protocol population (includes only cases that occurred at least 14 days after dose 2)

†n = 68,038 infants vaccinated (34,035 RotaTeq™, 34,003 placebo)

‡n = 5,673 infants vaccinated (2,834 RotaTeq™, 2,839 placebo)

Tableau 5. Nombre de recours aux soins de santé et réduction du taux de gastro-entérite à rotavirus causée par les sérotypes G contenus dans le vaccin RotaTeq^{MC*}

Type de recours aux soins de santé	RotaTeq ^{MC} n = 34 035	Placebo n = 34 003	Réduction du taux, %
Hospitalisations ou consultations au service des urgences (SU) confondues [†]	20	369	94,5 (91,2-98,2)
G1			
G2	16	328	95,1 (91,6-97,1)
G3	1	8	87,6 (< 0-98,5)
G4	1	15	93,4 (49,4-99,1)
G9	2	18	89,1 (52,0-97,5)
	0	13	100,0 (67,4-100,0)
Hospitalisations [‡] Rotavirus Toute cause	6	144	95,8 (90,5-98,2) 59,0 (56-65)
Consultations au SU [†]	14	225	93,7 (88,8-96,5)
Consultations non urgentes [‡]	13	98	86,0 (73,9-92,5)

*Population selon le protocole (n'inclut que les cas survenus au moins 14 jours après la 2^e dose).

[†]n = 68 038 nourrissons (34 035 ont reçu RotaTeq^{MC}, 34 003 ont reçu un placebo).

[‡]n = 5 673 nourrissons (2 834 ont reçu RotaTeq^{MC}, 2 839 ont reçu un placebo).

RotaTeqTM or placebo was administered to 2,070 pre-term infants (25 to 36 weeks' gestational age) according to their chronological age in the Phase III trials. Vaccine efficacy was evaluated in a subset of 204 pre-term infants (153 evaluable), who were followed for gastroenteritis. Efficacy (70.3%) (95% CI 15% to 95%) was generally similar to that seen in the overall population. However, the confidence bounds crossed zero because the sample size was small⁽¹⁵⁾. Breastfeeding did not appear to diminish the efficacy of a three-dose series of RotaTeqTM. Among 1,566 exclusively breastfed infants, the efficacy of the vaccine against RV gastroenteritis of any severity was 68% (95% CI 54% to 78%), the same as the efficacy observed in 1,632 infants who were never breastfed, of 68% (95% CI 46%-82%)⁽⁵⁸⁾.

Vaccine safety and adverse events

Given the relatively low morbidity and mortality associated with natural RV infection in Canada and the US experience with a previous RV vaccine that has now been withdrawn, it is essential that the safety of RV vaccine be carefully reviewed and that it should be deemed considerably safer than natural infection. Experience with the previous rotavirus vaccine and intussusception has demonstrated the importance of conducting post-marketing surveillance to identify rare or very rare adverse events (i.e. 1/1000 to 1/10,000 and < 1/10,000, respectively). Detection of an increased risk of intussusception associated with RotaTeqTM will require data on baseline rates of intussusception in the target population in Canada, which are currently lacking.

Pendant les essais de phase III, on a administré RotaTeq^{MC} ou un placebo à 2 070 nourrissons prématurés (âge gestationnel de 25 à 36 semaines) selon leur âge chronologique. L'efficacité du vaccin a été évaluée auprès d'un sous-ensemble de 204 nourrissons prématurés (153 étaient évaluable), qui ont été suivis relativement à une gastro-entérite. L'efficacité (70,3 %; IC à 95 % : 15 % à 95 %) était en général similaire à l'efficacité observée dans la population générale. Les limites de confiance contenaient toutefois la valeur zéro, en raison de la petite taille de l'échantillon⁽¹⁵⁾. L'allaitement ne semblait pas diminuer l'efficacité d'une série de trois doses de RotaTeq^{MC}. Parmi 1 566 nourrissons exclusivement allaités, l'efficacité du vaccin contre la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité était de 68 % (IC à 95 % : 54 % à 78 %), soit la même que celle observée parmi 1 632 nourrissons n'ayant jamais été allaités (68 %; IC à 95 % : 46 % à 82 %)⁽⁵⁸⁾.

Innocuité du vaccin et événements indésirables

Étant donné la morbidité et la mortalité relativement faibles associées à l'infection naturelle à rotavirus au Canada, et compte tenu de l'expérience qu'ont connu les É.-U. avec un précédent vaccin contre le rotavirus, maintenant retiré du marché, il est essentiel d'évaluer attentivement l'innocuité du vaccin antirotavirus, ce dernier devant être jugé de loin moins risqué que l'infection naturelle. L'expérience avec le précédent vaccin contre le rotavirus et les cas d'intussusception a démontré l'importance d'effectuer une surveillance post-commercialisation pour détecter les événements indésirables rares ou très rares (c.-à-d. respectivement de 1/1 000 à 1/10 000 et de < 1/10 000). Pour déceler un risque accru d'intussusception associé à RotaTeq^{MC}, il faudra disposer de données de référence sur le taux d'intussusception dans la population cible au Canada, lesquelles données sont actuellement inexistantes.

Intussusception: The risk of intussusception was evaluated in 71,725 infants enrolled in phase III RotaTeq™ efficacy trials^(15,58). In a large-scale safety and efficacy trial designed specifically to evaluate the risk of intussusception, six cases were observed in the RotaTeq™ group versus five cases in the placebo group (multiplicity adjusted relative risk = 1.6, 95% CI 0.4 to 6.4) within 42 days of any vaccine dose⁽⁵⁸⁾. This provides a ratio of 1:49 vs. 1:60 in vaccine vs. placebo recipients. No evidence of clustering of cases of intussusception was observed within a 7- or 14-day window after vaccination for any dose, the period of greatest risk for intussusception associated with Rotashield®. For the one year follow-up period after administration of the first dose, 13 cases of intussusception were observed in the RotaTeq™ group versus 15 cases in the placebo group (multiplicity adjusted relative risk: 0.9, 95% CI 0.4 to 1.9)⁽⁵⁸⁾.

In the US, post-marketing safety of RotaTeq™ is being monitored by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the FDA through both evaluation of reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and active surveillance using data from the Vaccine Safety Datalink (VSD). Additionally, Merck is conducting a post-marketing observational study in 44,000 infants in the US designed to monitor for occurrence of intussusception within 30 days of receipt of RotaTeq™.

As of 31 January, 2007, 3.6 million doses of RotaTeq™ had been distributed in the United States (Merck, unpublished data); the number of doses administered is not known. An assessment of a potential association between RotaTeq™ and intussusception was recently published⁽⁶¹⁾. Background rates of intussusception in infants 6 to 14 weeks of age, 15 to 23 weeks of age and 24 to 35 weeks of age were determined from hospital discharge diagnoses at the VSD study sites for the period 2000-2004, before the use of RotaTeq™. The number of intussusception reports to VAERS following RotaTeq™ vaccination was then compared with the number of cases expected to occur (i.e. the background number of cases of intussusception).

From 1 February, 2006, to 15 February, 2007, VAERS received reports of 35 cases of intussusception that met the Brighton Collaboration case definition⁽⁶²⁾; 17 of these (49%) occurred within 1 to 21 days of vaccination, 11 (31%) occurred within 1 to 7 days of vaccination, and the other 18 cases occurred between 22 and 73 days after vaccination, with the exception of one case that occurred on the same day as vaccination. Of the 17 cases reported within 21 days of vaccination, nine (53%) occurred following the first dose, eight (47%) occurred following the second, and none followed the third dose. Ten infants (59%) required surgery (including five who required intestinal resection). In the remaining seven infants, intussusception resolved spontaneously or was successfully reduced by barium enema.

Intussusception : On a évalué le risque d'intussusception auprès de 71 725 nourrissons recrutés pour les essais de phase III sur l'efficacité de RotaTeq^{MC}^(15,58). Dans un essai à grande échelle sur l'innocuité et l'efficacité conçu spécifiquement pour évaluer le risque d'intussusception, on a observé, dans les 42 jours suivant toute dose du vaccin, six cas parmi les sujets ayant reçu RotaTeq^{MC}, contre cinq cas parmi ceux ayant reçu un placebo (risque relatif ajusté pour la multiplicité = 1,6; IC à 95 % : 0,4 à 6,4)⁽⁵⁸⁾. Cela donne un ratio de 1:49 parmi les vaccinés contre un ratio de 1:60 dans le groupe placebo. On n'a observé aucun signe de concentration des cas d'intussusception dans la plage de 7 ou de 14 jours suivant chaque dose de vaccin, soit la période où le risque d'intussusception associé à Rotashield® était le plus élevé. Au cours de la période de suivi de un an suivant l'administration de la première dose, 13 cas d'intussusception ont été observés chez les sujets ayant reçu RotaTeq^{MC}, contre 15 cas dans le groupe placebo (risque relatif ajusté pour la multiplicité) : 0,9; IC à 95 % : 0,4 à 1,9)⁽⁵⁸⁾.

Aux É.-U., les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et la FDA surveillent l'innocuité de RotaTeq^{MC} à la suite de sa mise en marché, à la fois en évaluant les rapports reçus par le Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et en effectuant une surveillance active à l'aide des données du Vaccine Safety Datalink (VSD). De plus, Merck mène une étude d'observation post-commercialisation auprès de 44 000 nourrissons américains pour la surveillance des cas d'intussusception survenant dans les 30 jours suivant l'administration de RotaTeq^{MC}.

Au 31 janvier 2007, 3,6 millions de doses de RotaTeq^{MC} avaient été distribuées aux É.-U. (Merck, données non publiées); on ne connaît toutefois pas le nombre de doses administrées. Une évaluation concernant une association possible entre RotaTeq^{MC} et l'intussusception a été publiée récemment⁽⁶¹⁾. Le taux d'intussusception de référence chez les nourrissons de 6 à 14 semaines, de 15 à 23 semaines et de 24 à 35 semaines a été déterminé à partir des diagnostics posés au moment du congé de l'hôpital dans les centres participants au projet VSD au cours d'une période allant de 2000 à 2004, soit avant l'introduction de RotaTeq^{MC}. Le nombre de cas d'intussusception signalés au VAERS à la suite de l'administration de RotaTeq^{MC} a ensuite été comparé au nombre de cas prévu (c.-à-d. au nombre correspondant au taux de référence).

Du 1^{er} février 2006 au 15 février 2007, 35 cas d'intussusception répondant à la définition de cas de la Brighton Collaboration ont été signalés au VAERS⁽⁶²⁾; 17 de ces cas (49 %) sont survenus de 1 à 21 jours après la vaccination, 11 (31 %), de 1 à 7 jours après la vaccination et les 18 autres, de 22 à 73 jours après la vaccination, sauf un cas survenu le jour même de la vaccination. Parmi les 17 cas signalés dans les 21 jours suivant la vaccination, neuf (53 %) se sont produits après la première dose, huit (47 %), après la deuxième dose et aucun, après la troisième dose. Dix nourrissons (59 %) ont eu besoin d'une chirurgie (dont cinq ont dû subir une résection intestinale). Chez les sept autres nourrissons, l'intussusception s'est résolue d'elle-même ou a été réduite avec succès au moyen d'un lavement baryté.

On the basis of VSD data for the period 2000-2004, the background rate of intussusception was 18.1 per 100,000 person years (PY) among infants 6 to 14 weeks of age, 32.5 per 100,00 PY in infants 15 to 23 weeks of age and 42.5 per 100,000 PY among infants 24 to 35 weeks of age. By applying these background intussusception rates to the estimated distributed doses per age group, an expected number of 57 cases of intussusception was calculated for the period from one to 21 days after vaccination. Seventeen of these cases would be expected to occur between one and 7 days after vaccination. In contrast, 17 intussusception cases were reported to VAERS that occurred during the period one to 21 days after vaccination, including 11 cases that occurred between one and 7 days after vaccination. Thus, VAERS reports of intussusception following RotaTeq™ vaccination have not been higher than expected according to age-adjusted background rates between one and 21 days after vaccination (relative risk [RR] 0.32, 95% CI 0.17 to 0.55) or between one and 7 days after vaccination (RR 0.61; 95% CI 0.29 to 1.18).

Between 1 February, 2006, and 15 February, 2007, a total of 28,377 doses of RotaTeq™ were distributed in VSD-monitored health maintenance organizations. No intussusception cases occurring within 30 days of RotaTeq™ vaccination have been reported, whereas eight intussusception cases were reported among approximately 240,110 infants who received vaccines other than RotaTeq™.

In summary, post-marketing surveillance following distribution of 3.6 million doses of RotaTeq™ in the US does not demonstrate or suggest an increased risk of intussusception among infants following RotaTeq™ vaccination. This is very reassuring, as the association between intussusception and Rotashield® was observed following immunization of only approximately 600,000 infants. Because VAERS is a passive reporting system, it is possible that intussusception is underreported. However, given the awareness of both providers and the public regarding the association of the previous rotavirus vaccine (i.e. Rotashield®) and intussusception, it is unlikely that significant underreporting is occurring.

The CDC and FDA will continue to monitor adverse events reported in the US following vaccination with RotaTeq™.

Hematochezia: The most comprehensive, complete and final dataset on hematochezia comes from the Safety Update Report, which is the complete safety follow-up data integrated across the three Phase III protocols^(15,58) (Merck Frosst Canada, Inc.: personal communication, 2007). Among the 11,690 subjects in the detailed safety cohort of the Phase III trials, the overall incidence of hematochezia within 42 days of the first vaccine dose was 0.6% in each group (39/6,130 in the vaccine group and 34/5560 in the placebo group).

Selon les données du VSD pour la période de 2000 à 2004, le taux d'intussusception de référence était de 18,1 pour 100 000 personnes-années (PA) chez les nourrissons de 6 à 14 semaines, de 32,5 pour 100 000 PA. chez ceux de 15 à 23 semaines et de 42,5 pour 100 000 PA. chez ceux de 24 à 35 semaines. En appliquant ces taux d'intussusception de référence au nombre estimé de doses distribuées par groupe d'âge, on a estimé à 57 le nombre de cas d'intussusception attendus de 1 à 21 jours après la vaccination. Parmi ces cas, 17 auraient dû se produire de 1 à 7 jours après la vaccination. En revanche, 17 cas d'intussusception survenus de 1 à 21 jours après la vaccination ont été signalés au VAERS, dont 11 cas observés de 1 à 7 jours après la vaccination. Par conséquent, le nombre de cas d'intussusception signalés au VAERS à la suite de l'administration de RotaTeq^{MC} n'a pas été supérieur au nombre attendu selon le taux de référence ajusté en fonction de l'âge, et ce, de 1 à 21 jours après la vaccination (risque relatif [RR] : 0,32; IC à 95 % : 0,17 à 0,55) ou de 1 à 7 jours après la vaccination (RR : 0,61; IC à 95 % : 0,29 à 1,18).

Entre le 1^{er} février 2006 et le 15 février 2007, un total de 28 377 doses de RotaTeq^{MC} ont été distribuées dans des organisations de soins de santé intégrés faisant l'objet d'une surveillance de la part du VSD. Aucun cas d'intussusception survenant dans les 30 jours suivant l'administration de RotaTeq^{MC} n'a été signalé, tandis que huit cas ont été signalés parmi environ 240 110 nourrissons ayant reçu des vaccins autres que RotaTeq^{MC}.

En résumé, la surveillance post-commercialisation qui a suivi la distribution de 3,6 millions de doses de RotaTeq^{MC} aux É.-U. ne démontre ni n'indique aucun risque accru d'intussusception chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq^{MC}. Cela est très rassurant, car l'association entre l'intussusception et Rotashield® avait été observée après la vaccination d'environ 600 000 nourrissons seulement. Étant donné que le VAERS est un système de déclaration passif, il est possible que l'intussusception soit sous-déclarée. Toutefois, comme l'association entre le précédent vaccin antirotavirus (c.-à-d. Rotashield®) et l'intussusception est connue tant des fournisseurs que du public, une sous-déclaration importante est peu probable.

Les CDC et la FDA continueront de surveiller les événements indésirables signalés dans les É.-U. à la suite de l'administration de RotaTeq^{MC}.

Rectorragie : L'ensemble de données le plus exhaustif, complet et définitif sur la rectorragie provient du rapport de pharmacovigilance (*Safety Update Report*), qui intègre toutes les données de suivi relatives à l'innocuité recueillies pendant les protocoles d'essai de phase III^(15,58) (Merck Frosst Canada, Inc. : communication personnelle, 2007). Parmi les 11 690 sujets de la cohorte d'évaluation détaillée de l'innocuité des essais de phase III, l'incidence globale de la rectorragie dans les 42 jours suivant la première dose du vaccin était de 0,6 % dans chaque groupe (39/6 130 parmi les sujets vaccinés et 34/5 560 dans le groupe placebo).

Although not significantly different, an increased rate of hematochezia was observed among negatively adjudicated intussusception cases (i.e. cases that did not meet the study case definition for intussusception) in the Phase III trials. In total, 17 cases of hematochezia were seen in the vaccine group vs. nine in the placebo group (12 cases vs. seven cases within 42 days of any dose and seven cases vs. four cases in the 42 days following dose one). The rate of hematochezia in vaccinees was 0.5% compared with 0.3% among placebo recipients following dose one. Although this difference was not statistically significant, similar differences were not observed after the second or third doses, raising the possibility of an increased risk of hematochezia after the first dose.

A total of 19 cases of hematochezia have been reported to VAERS during post-marketing surveillance in the US, representing 10% of all reports; 68% of reported episodes occurred within 3 days of vaccination, and 68% occurred in infants 2 months of age. The frequency of 19 cases of hematochezia/1.7 million doses of RotaTeq™ distributed is compared with 60 cases/1.5 million doses of Rotashield®.

Other adverse events following immunization: Serious adverse events and deaths were evaluated in 71,725 infants enrolled in phase III trials⁽⁵⁸⁾. Among RotaTeq™ and placebo recipients, the incidence of serious adverse events (2.4% vs. 2.6%, respectively), including deaths (< 0.1% [*n* = 25] vs. < 0.1% [*I* = 27], respectively), was similar. The most frequently reported serious adverse events were bronchiolitis (0.6% RotaTeq™ vs. 0.7% placebo), gastroenteritis (0.2% vs. 0.3%), pneumonia (0.2% vs. 0.2%), fever (0.1% vs. 0.1%) and urinary tract infection (0.1% vs. 0.1%).

No deaths were attributed to vaccination by blinded investigators. Of 52 reported deaths, the most common cause was Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) (17/52). Deaths from SIDS were equally distributed between RotaTeq™ and placebo recipients (eight and nine, respectively).

Seizures reported as serious adverse experiences occurred in < 0.1% (27/36,150) of vaccine and < 0.1% (18/35,536) of placebo recipients. Although not statistically significantly different, the number of seizures reported among vaccine recipients was consistently higher than that reported among placebo recipients in each time interval after immunization (Table 6). As the number of febrile seizures reported was the same in both groups (five), the apparent increase in seizure frequency among vaccinees appears to be attributable to non-febrile seizures. Post-marketing surveillance will be necessary to determine whether RotaTeq™ is associated with an increased risk of seizure.

Un taux accru (différence non significative) de rectorragie a été observé parmi les cas d'intussusception écartés (c.-à-d. ceux qui ne répondaient pas à la définition de cas) enregistrés pendant les essais de phase III. Au total, 17 cas de rectorragie ont été observés chez les sujets vaccinés, contre neuf dans le groupe placebo (12 cas contre sept cas dans les 42 jours suivant toute dose et sept cas contre quatre dans les 42 jours suivant la première dose). À la suite de la première dose, le taux de rectorragie parmi les sujets vaccinés était de 0,5 % comparativement à 0,3 % dans le groupe placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative, mais aucune différence similaire n'a été notée à la suite des deuxième et troisième doses, ce qui soulève la possibilité d'un risque accru de rectorragie après la première dose.

Un total de 19 cas de rectorragie ont été signalés au VAERS pendant la surveillance post-commercialisation aux É.-U., ce qui représente 10 % de tous les cas déclarés; 68 % des épisodes signalés sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination, et 68 % touchaient des nourrissons de 2 mois. La fréquence de la rectorragie était de 19 cas pour 1,7 million de doses de RotaTeq^{MC} distribuées, tandis qu'elle était de 60 cas pour 1,5 million de doses dans le cas de Rotashield®.

Autres événements indésirables suivant la vaccination : On a évalué les événements indésirables graves et les décès auprès de 71 725 nourrissons recrutés pour les essais de phase III⁽⁵⁸⁾. L'incidence des événements indésirables graves, y compris les décès, était similaire parmi les sujets ayant reçu RotaTeq^{MC} et dans le groupe placebo (événements indésirables graves : 2,4 % contre 2,6 %, respectivement; décès : < 0,1 % [*n* = 25] contre < 0,1 % [*I* = 27], respectivement). Les événements indésirables graves le plus fréquemment signalés étaient la bronchiolite (0,6 % chez les sujets ayant reçu RotaTeq^{MC} contre 0,7 % dans le groupe placebo), la gastro-entérite (0,2 % contre 0,3 %), la pneumonie (0,2 % contre 0,2 %), la fièvre (0,1 % contre 0,1 %) et l'infection urinaire (0,1 % contre 0,1 %).

Selon une méthode en aveugle, les évaluateurs n'ont attribué aucun décès à la vaccination. Sur les 52 décès signalés, la cause la plus courante était le syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) (17/52). Les décès attribuables au syndrome de MSN étaient distribués également entre les sujets ayant reçu RotaTeq^{MC} et le groupe placebo (huit et neuf, respectivement).

Des crises convulsives signalées en tant qu'événements indésirables graves sont survenues chez < 0,1 % (27/36 150) des sujets vaccinés et < 0,1 % (18/35 536) des sujets ayant reçu un placebo. Quoique la différence ne soit pas statistiquement significative, le nombre de crises convulsives signalé parmi les sujets vaccinés était invariablement plus élevé que dans le groupe placebo, pour chaque intervalle de temps suivant la vaccination (tableau 6). Étant donné que le nombre de crises convulsives fébriles signalé était le même dans les deux groupes (cinq), il semble que la hausse apparente de la fréquence des crises chez les sujets vaccinés était attribuable aux convulsions non fébriles. Une surveillance post-commercialisation sera nécessaire pour déterminer si RotaTeq^{MC} est associé à un risque accru de convulsions.

Table 6. Seizures reported by day after vaccination in relation to any dose in Phase III trials of RotaTeq™

Day after vaccination, range	RotaTeq™ n = 36,150	Placebo n = 35,536
1-7	10	5
8-14	5	3
15-42	18	16
1-42 (total)	33	24

Tableau 6. Crises convulsives signalées, pour toute dose, dans le cadre des essais de phase III portant sur RotaTeq^{MC}

Jours écoulés depuis la vaccination	RotaTeq ^{MC} n = 36 150	Placebo n = 35 536
1-7	10	5
8-14	5	3
15-42	18	16
1-42 (total)	33	24

Kawasaki disease occurred in 5/36,150 infants who received RotaTeq™ and 1/35,536 infants who received placebo during the Phase III clinical trials. This difference was not statistically significant. Additionally, three cases of Kawasaki disease have been reported to VAERS since vaccine licensure in the US in February 2006, following distribution of approximately 6 million doses. One case of Kawasaki disease occurring within 30 days of RotaTeq™ vaccination (65,000 doses administered to children < 1 year) has been observed in the VSD Project. The reported cases of Kawasaki disease following immunization with RotaTeq™ do not represent an increased risk over what would be expected to occur among children < 1 year of age who did not receive the vaccine. There is not a known cause-and-effect relationship between receiving RotaTeq™, or any other vaccine, and the occurrence of Kawasaki disease. The FDA and CDC will continue to monitor cases of Kawasaki disease reported following vaccination with RotaTeq™.

A subset of 11,722 infants were studied in detail to assess other potential adverse experiences. Overall, 47.0% of infants given RotaTeq™ experienced an adverse event following vaccination compared with 45.8% of infants given placebo⁽¹⁵⁾. The most commonly reported adverse experiences that occurred more frequently with RotaTeq™ than with placebo were pyrexia (20.9%), diarrhea (17.6%) and vomiting (10.1%). In the 7-day period after vaccination, vaccinees had a small, but statistically significant, increased rate of diarrhea after every dose (10% vs. 9% following dose one, 9% vs. 6% following dose two, 18% vs. 15% following dose three)⁽¹⁵⁾. Vaccinees also had a small, but statistically significant, greater rate of vomiting (12% vs. 10% following any dose). In the 42-day period after vaccination, vaccinees had a small but significantly greater rate of vomiting (15% vs. 14%), diarrhea (24% vs. 21%), nasopharyngitis (7% vs. 6%), otitis media (15% vs. 13%) and bronchospasm (1.1% vs. 0.7%). Among RotaTeq™ and placebo recipients, the incidence of

La maladie de Kawasaki a été observée chez 5/36 150 nourrissons ayant reçu RotaTeq^{MC} et chez 1/35 536 nourrissons ayant reçu un placebo au cours des essais cliniques de phase III. Cette différence n'était pas statistiquement significative. De plus, trois cas de maladie de Kawasaki ont été signalés au VAERS depuis l'homologation du vaccin aux É.-U. en février 2006, à la suite de la distribution d'environ 6 millions de doses. Un cas de maladie de Kawasaki survenu dans les 30 jours suivant l'administration de RotaTeq^{MC} (après l'administration de 65 000 doses à des enfants de < 1 an) a été observé dans le cadre du projet VSD. Les cas signalés de maladie de Kawasaki à la suite de l'administration de RotaTeq^{MC} ne représentent aucun risque accru comparativement au nombre auquel on peut s'attendre chez les enfants de < 1 an qui n'ont pas reçu le vaccin. Il n'existe pas de lien de cause à effet connu entre l'administration de RotaTeq^{MC}, ou de tout autre vaccin, et la maladie de Kawasaki. La FDA et les CDC continueront de surveiller les cas de maladie de Kawasaki signalés à la suite de l'administration de RotaTeq^{MC}.

Un sous-ensemble de 11 722 nourrissons a été étudié en détail pour évaluer d'autres événements indésirables potentiels. Dans l'ensemble, 47,0 % des nourrissons qui ont reçu RotaTeq^{MC} ont connu un événement indésirable à la suite de la vaccination, tandis que de tels événements sont survenus chez 45,8 % des nourrissons qui ont reçu un placebo⁽¹⁵⁾. Les événements indésirables plus fréquents chez les sujets vaccinés par RotaTeq^{MC} que chez le groupe placebo qui ont été le plus souvent signalés étaient la pyrexie (20,9 %), la diarrhée (17,6 %) et les vomissements (10,1 %). Au cours de la période de 7 jours suivant la vaccination, les sujets vaccinés présentaient un taux de diarrhée légèrement plus élevé (cette différence étant toutefois statistiquement significative) que le groupe placebo, et ce, après chaque dose (10 % contre 9 % après la première dose, 9 % contre 6 % après la deuxième dose, 18 % contre 15 % après la troisième dose)⁽¹⁵⁾. Les sujets vaccinés connaissaient aussi un taux légèrement plus élevé (différence statistiquement significative) de vomissements (12 % contre 10 % à la suite de toute dose). Au cours de la période de 42 jours suivant la vaccination, les sujets vaccinés présentaient un taux légèrement plus

reported episodes of fever (43% vs. 43%) was the same. The incidence of fever and irritability during the 7-day period after any vaccine dose was similar among RotaTeq™ and placebo recipients.

Safety in pre-term infants: RotaTeq™ or placebo was administered to 2,070 pre-term infants (25 to 36 weeks' gestational age, median 34 weeks) according to their chronological age in the Phase III trials. All pre-term infants were followed for serious adverse experiences, and a subset of 308 infants was monitored for all adverse experiences. There were four deaths throughout the study, two in vaccine recipients (one SIDS and one motor vehicle accident) and two in placebo recipients (one SIDS and one unknown cause). No intussusception cases were reported. Serious adverse experiences occurred in 5.5% of vaccine and 5.8% of placebo recipients. The most common serious adverse experience was bronchiolitis, which occurred in 1.4% of vaccine and 2.0% of placebo recipients. The frequencies of vomiting, diarrhea and irritability were not higher among pre-term infants than term infants within 7 days after administration of RotaTeq™.

Shedding and transmission of vaccine virus: Fecal shedding of vaccine virus was evaluated in a sub-study of 134 infants within REST by viral culture with use of a plaque assay and RNA electropherotyping; a single stool sample was obtained during days 4 to 6 following each vaccination⁽⁵⁸⁾. Fecal shedding occurred in 12.7% after the first dose; no shedding was documented after the second or third dose. In a smaller, end-of-shelf-life study⁽¹⁷⁾, all stool samples found to be RV positive by enzyme immunoassay were tested by reverse transcriptase PCR (polymerase chain reaction), and shedding of viable vaccine reassortants was evaluated by plaque assay and RNA electropherotyping. Only one was identified as positive after the first dose. Overall, during Phase III studies, vaccine virus was shed in 8.9% (95% CI 6.2% to 12.3%) of infants after the first dose, none (95% CI 0% to 1.5%) after the second dose and 0.3% (95% CI < 0.1% to 1.4%) after the third dose⁽¹⁷⁾. Shedding occurred from 1 to 15 days after a dose. The potential for horizontal transmission of vaccine virus has not been evaluated.

élevé (différence significative) de vomissements (15 % contre 14 %), de diarrhée (24 % contre 21 %), de rhinopharyngite (7 % contre 6 %), d'otite moyenne (15 % contre 13 %) et de bronchospasme (1,1 % contre 0,7 %). Parmi les sujets vaccinés avec RotaTeq^{MC} et le groupe placebo, l'incidence des épisodes signalés de fièvre était la même (43 %). En outre, l'incidence de la fièvre et de l'irritabilité au cours de la période 7 jours suivant la vaccination était similaire chez les sujets ayant reçu RotaTeq^{MC} et les sujets ayant reçu un placebo.

Innocuité chez les nourrissons prématurés : Au cours des essais de phase III, RotaTeq^{MC} ou un placebo ont été administrés à 2 070 nourrissons prématurés (âge gestationnel de 25 à 36 semaines; âge médian de 34 semaines) selon leur âge chronologique. Tous les nourrissons prématurés ont fait l'objet d'un suivi relativement aux événements indésirables graves, et un sous-ensemble de 308 nourrissons l'ont été relativement à tout événement indésirable. Il y a eu quatre décès pendant l'étude, deux parmi les sujets vaccinés (un syndrome de MSN et un accident de voiture) et deux dans le groupe placebo (un syndrome de MSN et un de cause inconnue). Aucun cas d'intussusception n'a été signalé. Des événements indésirables graves se sont produits chez 5,5 % des nourrissons vaccinés et chez 5,8 % des nourrissons ayant reçu un placebo. L'événement indésirable grave le plus courant était la bronchiolite, laquelle a été observée chez 1,4 % des nourrissons vaccinés et chez 2,0 % des nourrissons du groupe placebo. Au cours des 7 jours suivant l'administration de RotaTeq^{MC}, la fréquence des cas de vomissements, de diarrhée et d'irritabilité n'était pas plus élevée chez les enfants prématurés que chez les enfants nés à terme.

Excrétion et transmission du virus vaccinal : L'excrétion fécale du virus vaccinal a été évaluée dans une sous-étude de l'essai REST auprès de 134 nourrissons, au moyen d'une culture virale effectuée avec la méthode des plages de lyse et de l'électrophérotypage de l'ARN; un seul échantillon de selles a été recueilli au cours des 4 à 6 jours suivant chaque dose⁽⁵⁸⁾. L'excrétion fécale a été observée chez 12,7 % des sujets après la première dose; aucune excrétion n'a été enregistrée après les deuxième et troisième doses. Dans une étude de moindre envergure sur la durée de conservation⁽¹⁷⁾, tous les échantillons de selles qui se sont avérés positifs pour le rotavirus au moyen d'un dosage immunoenzymatique ont été analysés par PCR avec transcription inverse, et l'excrétion de souches vaccinales réassorties viables a été évaluée par la méthode des plages de lyse et par électrophérotypage de l'ARN. Un seul échantillon s'est avéré positif après la première dose. Dans l'ensemble, au cours des études de phase III, le virus vaccinal a été excrété par 8,9 % (IC à 95 % : 6,2 % à 12,3 %) des nourrissons après la première dose, par aucun (IC à 95 % : 0 % à 1,5 %) après la deuxième dose et par 0,3 % (IC à 95 % : < 0,1 % à 1,4 %) des nourrissons après la troisième dose⁽¹⁷⁾. L'excrétion se produisait de 1 à 15 jours après l'administration d'une dose. Le potentiel de transmission horizontale du virus vaccinal n'a pas été évalué.

Dosage and schedule

RotaTeq™ is given as three separate 2 mL oral doses. Correct timing of administration is critical given the apparent age-associated risk of intussusception observed with Rotashield® and the lack of safety data in infants outside the recommended age range. As detailed earlier (see “Rotavirus vaccines”) the risk of intussusception associated with Rotashield® appears to have been age-dependent, the risk increasing with increased age at vaccination, particularly with receipt of the first dose after 3 months of age. Eighty percent of intussusception cases reported occurred in infants who were ≥ 90 days at the time of administration of the first vaccine dose⁽⁵³⁾. Because of concerns arising from the experience with Rotashield®, clinical trials with RotaTeq™ have strictly adhered to schedules providing the first dose of vaccine at 6 to 12 weeks of age and completing the vaccination series by 32 weeks of age. Thus, data on the safety of administering the vaccine to infants outside of this age range are lacking.

The first dose of RotaTeq™ vaccine should be administered between 6 and 12 weeks (13 weeks minus a day) of age. The first dose should not be given after 12 weeks of age. Following the initial dose, subsequent doses should be administered at an interval of 4 to 10 weeks between each dose. All doses should be administered by 32 weeks of age.

In the absence of safety data regarding administration of RotaTeq™ in the home setting and given concerns about maintenance of the cold chain, the Committee recommends that all doses be given in a clinic/office setting under the direction of a health care provider.

Interrupted vaccine schedules

If, for any reason, an incomplete dose is administered (e.g., the infant spits or regurgitates the vaccine), a replacement dose **is not** recommended.

For infants in whom the first dose of RotaTeq™ vaccine is inadvertently administered off label at age ≥ 13 weeks, the rest of the RotaTeq™ vaccination series should be completed with a minimum of 4 weeks between each dose. All doses should be administered by 32 weeks of age.

Previous RV infection

Infants who have had RV gastroenteritis before receiving the full course of RV vaccinations should still initiate or complete the three-dose schedule, because the initial infection frequently provides only partial immunity⁽⁶⁰⁾.

Breastfeeding

Infants who are being breastfed can receive RV vaccine. The efficacy of RV vaccine is similar among breastfed and non-breastfed infants⁽⁶⁰⁾.

Posologie et calendrier

RotaTeq^{MC} est administré en trois doses orales distinctes de 2 mL. Le respect du calendrier vaccinal est essentiel en raison du risque apparent d'intussusception lié à l'âge observé dans le cas de Rotashield® et du manque de données relatives à l'innocuité chez les nourrissons qui ne font pas partie des plages d'âge recommandées. Comme on l'a vu en détail précédemment (consulter la section « Vaccins contre le rotavirus »), le risque d'intussusception associé à Rotashield® semble être fonction de l'âge, ce risque augmentant avec l'âge au moment de la vaccination, en particulier lorsque la première dose est administrée après l'âge de 3 mois. Quatre-vingt pour cent des cas d'intussusception signalés touchaient des nourrissons qui étaient âgés de ≥ 90 jours au moment de l'administration de la première dose du vaccin⁽⁵³⁾. En raison des préoccupations suscitées par l'expérience avec le vaccin Rotashield®, le calendrier vaccinal a été respecté rigoureusement durant les essais cliniques sur RotaTeq^{MC} : première dose à l'âge de 6 à 12 semaines et dernière dose au plus tard à l'âge de 32 semaines. Par conséquent, on ne dispose pas de données sur l'innocuité du vaccin lorsqu'il est administré à des enfants ne faisant pas partie de ces plages d'âge.

La première dose de RotaTeq^{MC} devrait être administrée entre l'âge de 6 et 12 semaines (13 semaines moins un jour). La première dose ne devrait pas être donnée après l'âge de 12 semaines. Après la dose initiale, les doses subséquentes devraient être administrées à un intervalle de 4 à 10 semaines entre chacune. Toutes les doses devraient avoir été administrées lorsque l'enfant atteint l'âge de 32 semaines.

En l'absence de données sur l'innocuité de l'administration de RotaTeq^{MC} à domicile, et compte tenu des préoccupations concernant le maintien de la chaîne de froid, le Comité recommande que toutes les doses soient données dans une clinique/un cabinet, sous la supervision d'un dispensateur de soins de santé.

Interruption du calendrier vaccinal

Si, pour une raison ou une autre, une dose incomplète est administrée (p. ex., le nourrisson crache ou régurgite le vaccin), l'administration d'une dose de remplacement **n'est pas** recommandée.

Si un nourrisson devait par mégarde recevoir la première dose de RotaTeq^{MC} à un âge de ≥ 13 semaines, contrairement aux directives figurant sur l'étiquette, les doses subséquentes du vaccin devraient être données à un intervalle minimum de 4 semaines entre chaque dose. Toutes les doses devraient avoir été administrées lorsque l'enfant atteint l'âge de 32 semaines.

Infection à rotavirus antérieure

Dans le cas des nourrissons qui ont souffert de gastro-entérite à rotavirus avant d'avoir reçu toute la série de vaccins, les trois doses doivent tout de même être administrées, car, dans bien des cas, l'infection initiale n'offre qu'une immunité partielle⁽⁶⁰⁾.

Allaitement

Les nourrissons allaités peuvent recevoir le vaccin contre le rotavirus. L'efficacité du vaccin antirotavirus est similaire chez les enfants allaités et non allaités⁽⁶⁰⁾.

Intercurrent illness

Like other vaccines, RV vaccine can be administered to infants with transient mild illnesses and to those with or without fever⁽⁶⁰⁾. See “Precautions” below for guidance on vaccine administration to infants with acute gastroenteritis.

Premature infants (< 37 weeks gestation)

Currently available evidence demonstrates that RotaTeq™ is safe and effective in premature infants, although a relatively small number of pre-term infants have been evaluated.

Because premature infants have lower levels of maternal antibodies against RV, they may theoretically be at increased risk of both severe, naturally occurring RV gastroenteritis and of adverse reactions to the rotavirus vaccine. Premature infants who are between 6 and 32 weeks of chronological age can receive RotaTeq™. The first dose of RotaTeq™ vaccine should be administered between 6 and 12 weeks (13 weeks minus 1 day). All doses should be administered by 32 weeks of age.

Exposure of immunocompromised persons or pregnant women to vaccinated infants

Vaccine virus may be shed by up to 13% of recipients of RotaTeq™ between 1 and 15 days after immunization, and this is most likely to occur following the first dose. The potential for horizontal transmission of vaccine virus has not been evaluated. However, the benefit of protecting immunocompromised household contacts from naturally occurring RV by immunizing infants is believed, by most experts, to outweigh the theoretical risk of transmitting vaccine virus. Thus, infants living in households with persons who have or are suspected to have immunosuppressive conditions or who are receiving immunosuppressive medications can be vaccinated. To minimize the risk of transmission of vaccine virus, careful handwashing should be used after contact with the feces of the vaccinated infant (i.e., after changing a diaper).

Infants living in households with pregnant women can be vaccinated. Because most women of childbearing age have pre-existing immunity to RV through natural exposure, the risk of infection and disease from vaccine virus is low. Additionally, rotavirus infection during pregnancy is not known to pose a risk to the fetus.

Storage and handling

RotaTeq™ should be protected from light, stored and transported refrigerated at 2° C to 8° C and should not be frozen. The vaccine should be used before the expiration date and has a shelf life of 2 years when stored under the appropriate conditions. Vaccine should be administered as soon as possible after removal from refrigeration, but administration may be delayed for up to 4 hours if the vaccine has been maintained at temperatures at ≤ 25° C.

Maladie intercurrente

Comme d’autres vaccins, le vaccin antirotavirus peut être administré à des nourrissons atteints d’une affection transitoire bénigne, de même qu’à ceux qui présentent une fièvre⁽⁶⁰⁾. Consulter la section « Précautions » ci-dessous pour connaître les directives concernant la vaccination des nourrissons qui présentent une gastro-entérite aiguë.

Nourrissons prématurés (âge gestationnel de < 37 semaines)

Les données probantes dont on dispose actuellement montrent que RotaTeq^{MC} est sûr et efficace chez les nourrissons prématurés, quoiqu’un nombre relativement faible de ces nourrissons aient été évalués. Étant donné que le taux d’anticorps maternels contre le rotavirus est plus faible chez les nourrissons prématurés, ceux-ci pourraient en théorie être plus à risque de souffrir d’une gastro-entérite à rotavirus naturelle grave et de présenter des réactions indésirables au vaccin antirotavirus. Les nourrissons prématurés dont l’âge chronologique se situe entre 6 et 32 semaines peuvent recevoir RotaTeq^{MC}. La première dose de RotaTeq^{MC} doit être administrée entre l’âge de 6 et 12 semaines (13 semaines moins 1 jour) et toutes les doses doivent avoir été administrées au plus tard à l’âge de 32 semaines.

Exposition de personnes immunodéprimées ou de femmes enceintes à des nourrissons vaccinés

Jusqu’à 13 % des sujets ayant reçu RotaTeq^{MC} peuvent excréter le virus vaccinal de 1 à 15 jours après la vaccination; l’excrétion virale est plus susceptible de se produire à la suite de la première dose. La possibilité d’une transmission horizontale du virus vaccinal n’a pas été évaluée. Toutefois, la plupart des experts sont d’avis que les avantages que procure la protection des contacts familiaux immunodéprimés contre une infection à rotavirus naturelle au moyen de l’immunisation des nourrissons l’emportent sur le risque théorique de transmission du virus vaccinal. Par conséquent, les nourrissons vivant avec des personnes qui sont ou que l’on soupçonne être immunodéprimées, ou avec des personnes qui prennent des médicaments immunosuppresseurs, peuvent être vaccinés. Pour réduire au minimum le risque de transmission du virus vaccinal, il faut se laver soigneusement les mains après un contact avec les selles d’un enfant vacciné (p. ex., après avoir changé une couche).

Les nourrissons vivant avec une femme enceinte peuvent être vaccinés. Étant donné que la plupart des femmes en âge de procréer sont déjà immunisées contre le rotavirus à la suite d’une exposition naturelle antérieure, le risque d’infection et de maladie associé au virus vaccinal est faible. En outre, l’infection à rotavirus pendant la grossesse ne présente aucun risque connu pour le fœtus.

Entreposage et manipulation

RotaTeq^{MC} doit être tenu à l’abri de la lumière et être réfrigéré pendant l’entreposage et le transport, à une température située entre 2° C et 8° C; le produit ne doit pas être congelé. Il faut utiliser le vaccin avant qu’il n’atteigne sa date de péremption; il a une durée de conservation de 2 ans lorsqu’entreposé dans des conditions adéquates. Le vaccin doit être administré le plus rapidement possible après être sorti du réfrigérateur, mais son administration peut être retardée pour une durée pouvant aller jusqu’à 4 heures s’il a été maintenu à une température de ≤ 25° C.

Simultaneous administration with other vaccines

When RotaTeq™ was administered concomitantly with other routine infant vaccines in clinical trials it was well tolerated. When administered simultaneously, a three-dose series of RotaTeq™ does not diminish the immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate (Hib) vaccine, inactivated poliovirus vaccine (IPV), hepatitis B vaccine, pneumococcal conjugate vaccine, or the diphtheria and tetanus antigens in diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (DTaP) (Merck, unpublished data, 2005). A reduction in response to pertussis pertactin was observed in the REST clinical trial (Rotavirus Efficacy and Safety Trial)⁽⁵⁸⁾. However, subsequent analysis of antibody responses to pertussis antigens in a larger sample of subjects receiving concomitant RotaTeq™ and DPT-IPV-Hib confirmed a reduction in geometric mean titres to pertactin in the original sample studied from the REST trial, but failed to demonstrate a difference in geometric mean titre to pertactin in the additional subjects studied or in the total sample⁽⁶³⁾. No data have been provided to indicate that RotaTeq™ can be administered with conjugated meningococcal C vaccine. Nonetheless, it is felt that RotaTeq™ may be administered concomitantly with all routinely recommended infant vaccines.

RotaTeq™ cannot be administered with oral polio vaccine, as concomitant administration of the two vaccines has not been studied, but this is irrelevant in Canada, where IPV is used exclusively.

Contraindications

Persons who are hypersensitive to RotaTeq™ or to any of its ingredients or any components of the container should not receive the vaccine, and individuals who experience symptoms suggestive of hypersensitivity after receiving a dose of RotaTeq™ should not receive further doses.

History of intussusception: No association between RotaTeq™ and intussusception has been demonstrated in large-scale safety trials involving over 70,000 infants or through post-marketing surveillance following distribution of 3.6 million doses of vaccine in the US. However, because of the previously documented association of Rotashield® with increased rates of intussusception, incomplete understanding of the pathogenic mechanisms underlying this increased risk and the possibility that infants with a history of intussusception are at increased risk of subsequent episodes, infants with a history of intussusception should not be given RotaTeq™ until further post-licensure safety data are available.

Administration simultanée d'autres vaccins

Dans le cadre d'essais cliniques, RotaTeq^{MC} a été bien toléré lorsqu'il a été administré simultanément à d'autres vaccins que l'on donne systématiquement aux nourrissons. La réponse immunitaire aux produits suivants n'est pas réduite par leur administration simultanée avec les trois doses de RotaTeq^{MC} : vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib); vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI); vaccin contre l'hépatite B; vaccin antipneumococcique conjugué; antigènes diphtérique et tétanique contenus dans les anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire (DCaT) (Merck, données non publiées, 2005). Une diminution de la réponse à la pertactine, un antigène de la coqueluche, a été observée dans le cadre de l'essai clinique REST⁽⁵⁸⁾. Toutefois, une analyse subséquente de la réponse des anticorps aux antigènes de la coqueluche menée auprès d'un échantillon plus vaste de sujets ayant reçu simultanément RotaTeq^{MC} et le vaccin DCt-VPi-Hib a confirmé une diminution des titres géométriques moyens des anticorps dirigés contre la pertactine dans l'échantillon original étudié dans l'essai REST, mais n'a pas permis de montrer de différence en ce qui concerne le titre géométrique moyen des anticorps anti-pertactine chez les sujets additionnels étudiés ni dans l'échantillon complet⁽⁶³⁾. Aucune donnée n'a été fournie pour indiquer si RotaTeq^{MC} peut être administré en même temps que le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C. Néanmoins, il semble que RotaTeq^{MC} puisse être administré en même temps que tous les vaccins dont on recommande l'administration systématique chez les nourrissons.

RotaTeq^{MC} ne peut être administré avec le vaccin antipoliomyélitique oral, car l'administration simultanée des deux vaccins n'a pas été étudiée; cette recommandation n'est toutefois pas pertinente en ce qui concerne le Canada, car seul le vaccin antipoliomyélitique inactivé y est utilisé.

Contre-indications

Les personnes hypersensibles à RotaTeq^{MC} ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou des composants de son contenant ne devraient pas recevoir le vaccin. De plus, les personnes qui présentent des symptômes évocateurs d'hypersensibilité après avoir reçu une dose de RotaTeq^{MC} ne devraient plus recevoir de doses subséquentes.

Antécédents d'intussusception : Aucune association entre RotaTeq^{MC} et l'intussusception n'a été démontrée dans le cadre d'essais d'innocuité à grande échelle auprès de plus de 70 000 nourrissons ni au moyen de la surveillance post-commercialisation qui a suivi la distribution de 3,6 millions de doses du vaccin aux É.-U.. Toutefois, compte tenu du fait qu'une association a été observée précédemment entre Rotashield® et un taux accru d'intussusception, que l'on ne comprend pas entièrement les mécanismes pathogènes sous-jacents à ce risque accru, et qu'il est possible que les nourrissons qui ont des antécédents d'intussusception courent un risque accru d'épisodes subséquents, les nourrissons présentant des antécédents d'intussusception ne devraient pas recevoir RotaTeq^{MC}, et ce, jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données post-homologation relativement à l'innocuité.

Immunocompromise: Infants known or suspected to be immunocompromised should not receive RotaTeq™. There are no safety or efficacy data available for its administration to immunocompromised patients, as these patients were excluded from clinical trials.

Precautions

Administration of blood transfusions or blood products, including immunoglobulins, within 42 days before administration of RotaTeq™ may be associated with decreased vaccine efficacy. However, this has not been studied.

Acute gastroenteritis: The immunogenicity and efficacy of RotaTeq™ has not been studied in infants with concurrent gastroenteritis. However, in these infants, as is the case with oral polio vaccine, the immunogenicity and effectiveness of the vaccine may theoretically be reduced⁽⁶⁴⁾. Therefore, in infants with moderate to severe gastroenteritis, rotavirus vaccine should be deferred until the condition improves, unless deferral will result in scheduling of the first dose at ≥ 13 weeks of age. Infants with mild gastroenteritis can be vaccinated.

Pre-existing chronic gastrointestinal conditions: The safety and efficacy of RotaTeq™ has not been established in children with pre-existing chronic gastrointestinal conditions. However, infants with chronic gastrointestinal disease who are not receiving immunosuppressive therapy are likely to benefit from rotavirus vaccination and therefore can be vaccinated.

Recommended usage

Although the limited available Canadian data demonstrate a high prevalence of illness associated with RV gastroenteritis among Canadian children, with an estimated 1/62 to 1/312 children < 5 years of age experiencing an RV-associated hospitalization lasting an average of 2 to 3 days, the disease is typically self-limited and only very rarely associated with long-term sequelae or death. However, it is associated with a noteworthy societal disruption when time off work for caregivers is considered.

Because RV causes only approximately 20% of all diarrheal illness in Canadian children, even a highly effective vaccine will appear ineffective to the general public. Insufficient data about the strain distribution of RV in Canada, and geographic and seasonal trends in distribution make prediction of the absolute impact of a universal RV vaccine program difficult. It must be recognized that vaccine effectiveness may be lower than the vaccine efficacy reported in clinical trials. Using the burden of disease estimated by the Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model (Table 3) and the observed vaccine efficacy in clinical trials (Tables 4 and 5), and assuming that approximately 94% of RV disease in Canada is caused by RV strains contained in RotaTeq™, implementation of universal immunization of all Canadian infants could be expected

Sujets immunodéprimés : Les nourrissons immunodéprimés, ou soupçonnés de l'être, ne devraient pas recevoir RotaTeq^{MC}. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin auprès de patients immunodéprimés, ces patients ayant été exclus des essais cliniques.

Précautions

Les transfusions sanguines et l'administration de produits sanguins, y compris les immunoglobulines, au cours des 42 jours précédant l'administration de RotaTeq^{MC} pourraient être associées à une diminution de l'efficacité du vaccin. Cette association n'a toutefois pas été étudiée.

Gastro-entérite aiguë : L'immunogénicité et l'efficacité de RotaTeq^{MC} n'ont pas été étudiées auprès de nourrissons souffrant d'une gastro-entérite concomitante. En théorie, elles pourraient toutefois être réduites chez ces nourrissons, comme dans le cas du vaccin antipoliomyélitique oral⁽⁶⁴⁾. Par conséquent, on recommande de repousser l'administration du vaccin antirotavirus aux nourrissons souffrant de gastro-entérite modérée à grave jusqu'à ce que leur état s'améliore, à moins que ce délai fasse en sorte que la première dose soit administrée à un âge ≥ 13 semaines. Les nourrissons qui présentent une gastro-entérite bénigne peuvent être vaccinés.

Affections gastro-intestinales chroniques préexistantes :

L'innocuité et l'efficacité de RotaTeq^{MC} n'ont pas été établies chez les enfants qui présentent des affections gastro-intestinales chroniques préexistantes. Il est toutefois probable que le vaccin antirotavirus soit bénéfique aux nourrissons atteints d'une maladie gastro-intestinale chronique qui ne reçoivent pas de traitement immunosuppresseur; ces nourrissons peuvent par conséquent être vaccinés.

Usage recommandé

Bien que les données canadiennes limitées dont on dispose indiquent une prévalence élevée de la gastro-entérite à rotavirus chez les enfants canadiens (on estime que 1/62 à 1/312 enfants de < 5 ans sont hospitalisés en moyenne 2 ou 3 jours pour une infection à rotavirus), la maladie guérit habituellement d'elle-même et n'est que très rarement associée à des séquelles à long terme ou au décès. Elle entraîne toutefois des perturbations sociales notables lorsque des congés doivent être accordés aux parents/tuteurs.

Étant donné que le rotavirus n'est responsable que d'environ 20 % de toutes les affections diarrhéiques chez les enfants canadiens, même un vaccin très efficace semblera inefficace aux yeux du grand public. En raison des données insuffisantes dont on dispose au sujet de la distribution des souches de rotavirus au Canada, ainsi que des tendances géographiques et saisonnières liées à cette distribution, il est difficile de prédire l'impact absolu d'un programme de vaccination universelle contre le rotavirus. Il faut reconnaître que l'efficacité du vaccin peut être inférieure à celle que l'on a enregistrée dans le cadre des essais cliniques. Si l'on en croit le fardeau de maladie estimé au moyen du modèle de cohorte sur la gastro-entérite à rotavirus (tableau 3) et l'efficacité du vaccin observée dans les essais cliniques (tableaux 4 et 5), et si l'on suppose qu'environ 94 % des gastro-entérites à rotavirus au Canada sont causées par les souches

to prevent as many as 56,000 cases of RV gastroenteritis, 33,000 physician visits, 15,000 emergency department visits and 5,000 hospitalizations annually. If the hospitalization rate is actually lower than that estimated by the Rotavirus Gastroenteritis Cohort Model, as suggested by the limited published Canadian data demonstrating hospitalization rates as low as 320/100,000, universal immunization may prevent as few as 1,000 hospitalizations annually. Prospective surveillance data from IMPACT will soon be available to provide better RV epidemiologic data regarding burden of illness and RV strain distribution in Canada.

Canadian epidemiology suggests that individual infants and their families are likely to benefit from immunization with RotaTeq™. The vaccine has been approved for use in infants 6 to 32 weeks of age and should be offered to infants whose parents/guardians wish to reduce the risk of rotavirus. The first dose must be given within 12 weeks of age. Adherence to recommendations regarding the timing of administration of RotaTeq™ should be ensured, as the safety of its administration outside of these age recommendations is not known (see earlier section, Dosage and Schedule).

The decision to include RotaTeq™ in universal, publicly funded provincial and territorial programs will depend upon other factors, such as detailed cost-benefit evaluation and assessment of other elements of the Erikson and DeWals analytic framework for immunization programs in Canada⁽⁶⁵⁾.

Research questions

Some outstanding questions about RotaTeq™ that will influence the overall impact of the vaccine can only be determined in post-licensure studies. These include the following:

- (1) The efficacy of vaccine for fewer than three doses, especially given the strict age of approval.
- (2) The impact of the timing of vaccine dosing in relation to onset of the RV season.
- (3) Duration of protection in the second year and beyond.
- (4) The role of the vaccine in preventing disease caused by non-G1 serotypes (especially G2 and G3) and non P1[8]-containing G serotypes.

contenues dans RotaTeq^{MC}, on pourrait s'attendre à ce que l'adoption d'un programme de vaccination universelle de tous les bébés canadiens permette de prévenir chaque année jusqu'à 56 000 cas de gastro-entérite à rotavirus, 33 000 consultations chez le médecin, 15 000 consultations au service des urgences et 5 000 hospitalisations. Si le taux d'hospitalisation devait s'avérer plus faible que celui estimé au moyen du modèle de cohorte sur la gastro-entérite à rotavirus – comme le laissent croire les données canadiennes limitées qui ont été publiées et qui indiquent un taux d'hospitalisation de seulement 320/100 000 – la vaccination universelle ne permettrait alors de prévenir que 1 000 hospitalisations par année. Les données de surveillance prospective tirées du programme IMPACT seront bientôt disponibles et fourniront de meilleures données épidémiologiques sur le rotavirus, notamment sur le fardeau de la maladie et sur la distribution des souches au Canada.

L'épidémiologie canadienne donne à penser que l'administration de RotaTeq^{MC} serait sans doute bénéfique aux nourrissons et à leur famille. Le vaccin a été approuvé pour les nourrissons de 6 à 32 semaines et devrait être offert aux nourrissons dont les parents (ou les tuteurs) souhaitent réduire le risque d'infection à rotavirus. La première dose doit être administrée entre l'âge de 6 et 12 semaines. Il est important de garantir les recommandations relatives au calendrier d'administration de RotaTeq^{MC}, car on ne connaît pas l'innocuité du vaccin lorsqu'il est administré à l'extérieur des plages d'âge recommandées (consulter la section « Posologie et calendrier » qui précède).

La décision d'inclure RotaTeq^{MC} aux programmes de vaccination universelle provinciaux et territoriaux financés par l'État dépendra d'autres facteurs, comme de l'évaluation détaillée des coûts et des avantages et de l'appréciation d'autres éléments du cadre analytique d'Erikson et de DeWals sur les programmes d'immunisation au Canada⁽⁶⁵⁾.

Questions de recherche

Certaines questions qui demeurent en suspens en ce qui concerne RotaTeq^{MC} et qui influenceront sur l'impact global du vaccin ne peuvent être élucidées que dans le cadre d'études postérieures à l'homologation. En voici quelques-une :

- 1) Quelle est l'efficacité du vaccin lorsque moins de trois doses sont données, en particulier si l'on considère à quel point les plages d'âge approuvées sont strictes?
- 2) Quel est l'impact du calendrier d'administration par rapport au début de la saison d'activité du rotavirus?
- 3) Quelle est la durée de la protection (c.-à-d. le degré de protection la deuxième année et par la suite)?
- 4) Quel est le rôle du vaccin dans la prévention des maladies causées par des sérotypes autres que G1 (en particulier G2 et G3) et par des sérotypes G ne contenant pas la protéine P1[8]?

(5) Determination of protective efficacy through serotyping of circulating strains and relative importance of heterotypic and homotypic immune responses and protection⁽⁵⁰⁾.

(6) Impact of herd immunity.

References

1. Ford-Jones L. *An analytical framework for a RV (Rotateq™) immunization program in Canada*. Prepared for the Public Health Agency of Canada, 2007.
2. Matson DO, O’Ryan ML, Jiang X. *Rotavirus, enteric adenovirus, calicivirus, astrovirus, and other viruses causing gastroenteritis*. Washington, DC: ASM Press, 2000.
3. Dormitzer PR. *Rotaviruses*. New York: Churchill Livingstone, 2005.
4. Kostouros E, Siu K, Ford-Jones EL et al. *Molecular characterization of rotavirus strains from children in Toronto, Canada*. J Clin Virol 2003;28(1):77-84.
5. Sénécal M, Brisson M, Lebel MH et al. *G-serotype distribution of rotavirus-associated gastroenteritis in Canada: A community-based study*. 7th Canadian Immunization Conference, Winnipeg, Dec. 2006.
6. Ramachandran M, Gentsch JR, Parashar UD et al. *Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States*. J Clin Microbiol 1998;36(11):3223-29.
7. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD et al. *Surveillance of rotavirus strains in the United States: Identification of unusual strains. The National Rotavirus Strain Surveillance System collaborating laboratories*. J Clin Microbiol 2000;38(7):2784-87.
8. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M et al. *Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: Implications for vaccine development*. J Infect Dis 1996;174 (Suppl 1):S30-S36.
9. Ramachandran M, Das BK, Vij A et al. *Unusual diversity of human G and P genotypes in India*. J Clin Microbiol 1996;34:436-39.
10. Santos N, Lima R, Pereira C et al. *Detection of rotavirus types G8 and G10 among Brazilian children with diarrhea*. J Clin Microbiol 1998;36:2727-29.

5) Quelle est l’efficacité du vaccin (à déterminer au moyen du sérotypage des souches en circulation) et quelle est l’importance relative des réponses immunitaires et de la protection de nature hétérotypique et homotypique⁽⁵⁰⁾?

6) Quel est l’impact de l’immunité collective?

Références

1. Ford-Jones L. *An analytical framework for a RV (Rotateq™) immunization program in Canada*. Élaboré pour l’Agence de la santé publique du Canada, 2007.
2. Matson DO, O’Ryan ML, Jiang X. *Rotavirus, enteric adenovirus, calicivirus, astrovirus, and other viruses causing gastroenteritis*. Washington, DC: ASM Press, 2000.
3. Dormitzer PR. *Rotaviruses*. New York: Churchill Livingstone, 2005.
4. Kostouros E, Siu K, Ford-Jones EL et coll. *Molecular characterization of rotavirus strains from children in Toronto, Canada*. J Clin Virol 2003;28(1):77-84.
5. Sénécal M, Brisson M, Lebel MH et coll. *G-serotype distribution of rotavirus-associated gastroenteritis in Canada: A community-based study*. 7^e Conférence canadienne sur l’immunisation, Winnipeg, Dec. 2006.
6. Ramachandran M, Gentsch JR, Parashar UD et coll. *Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States*. J Clin Microbiol 1998;36(11):3223-29.
7. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD et coll. *Surveillance of rotavirus strains in the United States: Identification of unusual strains. The National Rotavirus Strain Surveillance System collaborating laboratories*. J Clin Microbiol 2000;38(7):2784-87.
8. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M et coll. *Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: Implications for vaccine development*. J Infect Dis 1996;174(Suppl 1):S30-S36.
9. Ramachandran M, Das BK, Vij A et coll. *Unusual diversity of human G and P genotypes in India*. J Clin Microbiol 1996;34:436-39.
10. Santos N, Lima R, Pereira C et coll. *Detection of rotavirus types G8 and G10 among Brazilian children with diarrhea*. J Clin Microbiol 1998;36:2727-29.

- | | |
|---|---|
| <p>11. Unicomb LE, Podder G, Gentsch JR et al. <i>Evidence of high-frequency genomic reassortment of group A rotavirus strains in Bangladesh: Emergence of type G9 in 1995</i>. J Clin Microbiol 1999;37:1885-91.</p> <p>12. Banyai K, Gentsch JR, Schipp R et al. <i>Dominating prevalence of P[8], G1 and P[8], G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary</i>. J Medical Virol 2005;76(3):414-23.</p> <p>13. Rahman M, Matthijnsens J, Goegebuer T et al. <i>Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003</i>. J Clin Virol 2005;33:1-6.</p> <p>14. Santos N, Hoshino Y. <i>Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine</i>. Rev Med Virol 2005;15(1):29-56.</p> <p>15. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-12):1-13.</p> <p>16. Matson DO, Estes MK. <i>Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital</i>. J Infect Dis 1990;162(3):598-604.</p> <p>17. Matson DO. <i>The pentavalent rotavirus vaccine, Rotateq™</i>. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:195-99.</p> <p>18. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, et al. <i>Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus</i>. Vaccine 2004;22(15-16):2013-7.</p> <p>19. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M et al. for the Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. <i>Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: A prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak</i>. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:578-85.</p> <p>20. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M et al. for the Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. <i>Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers</i>. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:586-93.</p> | <p>11. Unicomb LE, Podder G, Gentsch JR et coll. <i>Evidence of high-frequency genomic reassortment of group A rotavirus strains in Bangladesh: Emergence of type G9 in 1995</i>. J Clin Microbiol 1999;37:1885-91.</p> <p>12. Banyai K, Gentsch JR, Schipp R et coll. <i>Dominating prevalence of P[8], G1 and P[8], G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary</i>. J Medical Virol 2005;76(3):414-23.</p> <p>13. Rahman M, Matthijnsens J, Goegebuer T et coll. <i>Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003</i>. J Clin Virol 2005;33:1-6.</p> <p>14. Santos N, Hoshino Y. <i>Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine</i>. Rev Med Virol 2005;15(1):29-56.</p> <p>15. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-12):1-13.</p> <p>16. Matson DO, Estes MK. <i>Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital</i>. J Infect Dis 1990;162(3):598-604.</p> <p>17. Matson DO. <i>The pentavalent rotavirus vaccine, Rotateq™</i>. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:195-99.</p> <p>18. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, et coll. <i>Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus</i>. Vaccine 2004;22(15-16):2013-7.</p> <p>19. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M et coll. for the Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. <i>Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: A prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak</i>. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:578-85.</p> <p>20. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M et coll. for the Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. <i>Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers</i>. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:586-93.</p> |
|---|---|

- | | |
|--|---|
| <p>21. Sénécal M, Brisson M, Lebel MH et al. <i>Severity, healthcare resource use and work loss related to rotavirus-associated gastroenteritis: A prospective study in community practice</i>. 7th Canadian Immunization Conference, Winnipeg, Decembre. 2006.</p> <p>22. Glass RI, Bresee J, Jiang B et al. <i>Rotavirus and rotavirus vaccines</i>. In: Pollard A, Finn A, eds. <i>Hot topics in infections and immunity in children</i>. New York: Springer, 2006.</p> <p>23. Butz AM, Fosarelli P, Dick J et al. <i>Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities</i>. <i>Pediatrics</i> 1993;92(2):202-5.</p> <p>24. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS et al. <i>Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings</i>. <i>Am J Epidemiol</i> 1984;119(1):114-23.</p> <p>25. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD et al. <i>Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: Clinical and epidemiologic observations</i>. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1987;6(2):170-6.</p> <p>26. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS et al. <i>Rotavirus and severe childhood diarrhea</i>. <i>Emerg Infect Dis</i> 2006;12:304-6.</p> <p>27. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS et al. <i>Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges</i>. <i>Lancet</i> 2006;368(9532):323-32. http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606688156/abstract</p> <p>28. Senecal M, Quach C. Brisson M. <i>The burden of rotavirus-associated gastroenteritis in young Canadian children: A cohort model</i>. Canadian Public Health Association 97th Annual Conference, Vancouver, 2006. http://acsp.cpha.ca/english/conf/archive/097_An1/documents/Abstracts_Tuesday1500.doc</p> <p>29. Canadian Institute for Health Information. <i>Counts of hospitalization for which the most responsible diagnosis is gastroenteritis. Children less than 5 years old, April 1994 to March 2005</i>. Discharge Abstract Database. Ottawa: CIHI, 2006.</p> <p>30. Jacobs P, Shane LG, Fassbender K et al. <i>Economic analysis of rotavirus-associated diarrhea in the metropolitan Toronto and Peel regions of Ontario</i>. <i>Can J Infect Dis</i> 2002;13(3):167-74.</p> <p>31. Buigues B, Duval B, Rochette L et al. <i>Hospitalizations for diarrhea in Quebec children from 1985-1998: Estimates of rotavirus-associated diarrhea</i>. <i>Can J Infect Dis</i> 2002;13(4):239-44.</p> | <p>21. Sénécal M, Brisson M, Lebel MH et coll. <i>Severity, healthcare resource use and work loss related to rotavirus-associated gastroenteritis: A prospective study in community practice</i>. 7^e Conférence canadienne sur l'immunisation, Winnipeg, Décembre. 2006.</p> <p>22. Glass RI, Bresee J, Jiang B et coll. <i>Rotavirus and rotavirus vaccines</i>. In: Pollard A, Finn A, eds. <i>Hot topics in infections and immunity in children</i>. New York: Springer, 2006.</p> <p>23. Butz AM, Fosarelli P, Dick J et coll. <i>Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities</i>. <i>Pediatrics</i> 1993;92(2):202-5.</p> <p>24. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS et coll. <i>Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings</i>. <i>Am J Epidemiol</i> 1984;119(1):114-23.</p> <p>25. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD et coll. <i>Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: Clinical and epidemiologic observations</i>. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1987;6(2):170-6.</p> <p>26. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS et coll. <i>Rotavirus and severe childhood diarrhea</i>. <i>Emerg Infect Dis</i> 2006;12:304-6.</p> <p>27. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS et coll. <i>Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges</i>. <i>Lancet</i> 2006;368(9532):323-32. http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606688156/abstract</p> <p>28. Senecal M, Quach C. Brisson M. <i>The burden of rotavirus-associated gastroenteritis in young Canadian children: A cohort model</i>. 97^e Conférence annuelle de l'Association canadienne de santé publique, Vancouver, 2006. http://acsp.cpha.ca/english/conf/archive/097_An1/documents/Abstracts_Tuesday1500.doc</p> <p>29. Institut canadien d'information sur la santé. <i>Counts of hospitalization for which the most responsible diagnosis is gastroenteritis. Children less than 5 years old, April 1994 to March 2005</i>. Base de données sur les congés des patients. Ottawa : ICIS, 2006.</p> <p>30. Jacobs P, Shane LG, Fassbender K et coll. <i>Economic analysis of rotavirus-associated diarrhea in the metropolitan Toronto and Peel regions of Ontario</i>. <i>Can J Infect Dis</i>, 2002;13(3):167-74.</p> <p>31. Buigues B, Duval B, Rochette L et coll. <i>Hospitalizations for diarrhea in Quebec children from 1985-1998: Estimates of rotavirus-associated diarrhea</i>. <i>Can J Infect Dis</i> 2002;13(4):239-44.</p> |
|--|---|

- | | |
|--|---|
| <p>32. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD et al. <i>The future of rotavirus vaccines: A major setback leads to new opportunities</i>. Lancet 2004;363(9420):1547-50.</p> <p>33. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE et al. <i>A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children</i>. Pediatr Infect Dis J 2006;25(12):1123-31.</p> <p>34. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK et al. <i>Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis</i>. Pediatrics 1999;103(1):E3.</p> <p>35. Parashar UD, Kilgore PE, Holman RC et al. <i>Diarrheal mortality in US infants. Influence of birth weight on risk factors for death</i>. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152(1):47-51.</p> <p>36. Clemens J, Rao M, Ahmed F et al. <i>Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: Prevention or postponement?</i> Pediatrics 1993;92(5):680-85.</p> <p>37. Dennehy PH, Peter G. <i>Risk factors associated with nosocomial rotavirus infection</i>. Am J Dis Child 1985;139(9):935-39.</p> <p>38. Engleberg NC, Holburt EN, Barrett TJ et al. <i>Epidemiology of diarrhea due to rotavirus on an Indian reservation</i>. J Infect Dis 1982;145:894-08.</p> <p>39. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. <i>Chronic rotavirus infection in immunodeficiency</i>. J Pediatr 1980;97(1):61-5.</p> <p>40. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR. <i>Infectious gastroenteritis in bone marrow transplant recipients</i>. N Engl J Med 1982;306:1009-12</p> <p>41. Troussard X, Bauduer F, Gallet E et al. <i>Virus recovery from stools of patients undergoing bone marrow transplantation</i>. Bone Marrow Transplant 1993;12(6):573-76.</p> <p>42. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D et al. <i>Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation</i>. Bone Marrow Transplant 2005;36(8):691-94.</p> <p>43. Rayani A, Udo B, Elmukhtar H et al. <i>Rotavirus infections in paediatric oncology patients: A matched pairs analysis</i>. Scand J Gastroenterol 2007;42:81-7.</p> | <p>32. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD et coll. <i>The future of rotavirus vaccines: A major setback leads to new opportunities</i>. Lancet 2004;363(9420):1547-50.</p> <p>33. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE et coll. <i>A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children</i>. Pediatr Infect Dis J 2006;25(12):1123-31.</p> <p>34. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK et coll. <i>Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis</i>. Pediatrics 1999;103(1):E3.</p> <p>35. Parashar UD, Kilgore PE, Holman RC et coll. <i>Diarrheal mortality in US infants. Influence of birth weight on risk factors for death</i>. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152(1):47-51.</p> <p>36. Clemens J, Rao M, Ahmed F et coll. <i>Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: Prevention or postponement?</i> Pediatrics 1993;92(5):680-85.</p> <p>37. Dennehy PH, Peter G. <i>Risk factors associated with nosocomial rotavirus infection</i>. Am J Dis Child 1985;139(9):935-39.</p> <p>38. Engleberg NC, Holburt EN, Barrett TJ et coll. <i>Epidemiology of diarrhea due to rotavirus on an Indian reservation</i>. J Infect Dis 1982;145:894-08.</p> <p>39. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. <i>Chronic rotavirus infection in immunodeficiency</i>. J Pediatr 1980;97(1):61-5.</p> <p>40. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR. <i>Infectious gastroenteritis in bone marrow transplant recipients</i>. N Engl J Med 1982;306:1009-12.</p> <p>41. Troussard X, Bauduer F, Gallet E et coll. <i>Virus recovery from stools of patients undergoing bone marrow transplantation</i>. Bone Marrow Transplant 1993;12(6):573-76.</p> <p>42. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D et coll. <i>Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation</i>. Bone Marrow Transplant 2005;36(8):691-94.</p> <p>43. Rayani A, Udo B, Elmukhtar H et coll. <i>Rotavirus infections in paediatric oncology patients: A matched pairs analysis</i>. Scand J Gastroenterol 2007;42:81-7.</p> |
|--|---|

- | | |
|---|--|
| <p>44. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R et al. <i>The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital.</i> Am J Epidemiol 1990;131(4):711-18.</p> <p>45. Gurwith M, Wenman W, Gurwith D et al. <i>Diarrhea among infants and young children in Canada: A longitudinal study in three northern communities.</i> J Infect Dis 1983;147(4):685-92.</p> <p>46. Edmonson LM, Ebbert JO, Evans JM. <i>Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population.</i> J Am Med Dir Assoc 2000;1(4):175-79.</p> <p>47. Griffin DD, Fletcher M, Levy ME et al. <i>Outbreaks of adult gastroenteritis traced to a single genotype of rotavirus.</i> J Infect Dis 2002;185(10):1502-5</p> <p>48. Lambert M, Patton T, Chudzio T et al. <i>An outbreak of rotaviral gastroenteritis in a nursing home for senior citizens.</i> Can J Public Health 1991;82(5): 351-53</p> <p>49. Gellert GA, Waterman SH, Ewert D et al. <i>An outbreak of acute gastroenteritis caused by a small round structured virus in a geriatric convalescent facility.</i> Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11(9):459-64.</p> <p>50. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM et al. <i>Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children.</i> J Infect Dis 1996;174(Suppl 1):S65-S72.</p> <p>51. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).</i> MMWR Recomm Rep 1999;48(RR-2):1-20.</p> <p>52. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. <i>Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine.</i> N Engl J Med 2001;344(8): 564-72.</p> <p>53. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A et al. <i>More on RotaShield and intussusception: The role of age at the time of vaccination.</i> J Infect Dis 2005;192(Suppl 1):S36-S43.</p> <p>54. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. <i>Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception.</i> J Infect Dis 2006;193(6):898.</p> | <p>44. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R et coll. <i>The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital.</i> Am J Epidemiol 1990;131(4):711-18.</p> <p>45. Gurwith M, Wenman W, Gurwith D et coll. <i>Diarrhea among infants and young children in Canada: A longitudinal study in three northern communities.</i> J Infect Dis 1983;147(4):685-92.</p> <p>46. Edmonson LM, Ebbert JO, Evans JM. <i>Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population.</i> J Am Med Dir Assoc 2000;1(4):175-79.</p> <p>47. Griffin DD, Fletcher M, Levy ME et coll. <i>Outbreaks of adult gastroenteritis traced to a single genotype of rotavirus.</i> J Infect Dis 2002;185(10):1502-5</p> <p>48. Lambert M, Patton T, Chudzio T et coll. <i>An outbreak of rotaviral gastroenteritis in a nursing home for senior citizens.</i> Can J Public Health 1991;82(5):351-53</p> <p>49. Gellert GA, Waterman SH, Ewert D et coll. <i>An outbreak of acute gastroenteritis caused by a small round structured virus in a geriatric convalescent facility.</i> Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11(9):459-64.</p> <p>50. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM et coll. <i>Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children.</i> J Infect Dis 1996;174(Suppl 1): S65-S72.</p> <p>51. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).</i> MMWR Recomm Rep 1999;48(RR-2):1-20.</p> <p>52. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et coll. <i>Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine.</i> N Engl J Med 2001;344(8):564-72.</p> <p>53. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A et coll. <i>More on RotaShield and intussusception: The role of age at the time of vaccination.</i> J Infect Dis 2005;192(Suppl 1):S36-S43.</p> <p>54. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. <i>Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception.</i> J Infect Dis 2006;193(6):898.</p> |
|---|--|

- | | |
|---|--|
| <p>55. World Health Organization. <i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6-7 June 2006</i>. Wkly Epidemiol Rec 2006;81(28):273-8.</p> <p>56. Haber P, Chen RT, Zanardi LR et al. <i>An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: More than intussusception alone?</i> Pediatrics 2004;113(4):e353-e359.</p> <p>57. Keating GM. <i>Rotavirus vaccine (RotaTeq™)</i>. Pediatr Drugs 2006;8:197-202.</p> <p>58. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. <i>Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine</i>. N Engl J Med 2006;354(1):23-33.</p> <p>59. Vesikari T, Matson D, Dennehy P et al. <i>Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine in subjects after 1 or 2 doses in the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)</i>. Abstract 145, presented at the 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Toronto, 12-15 Oct., 2006.</p> <p>60. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. <i>Prevention of rotavirus disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine</i>. Pediatrics 2007;119(1):171-82.</p> <p>61. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Postmarketing monitoring of intussusception after Rotateq™ vaccination – United States, February 1, 2006 - February 15, 2007</i>. MMWR 2007;56(10):218-22.</p> <p>62. Bines JE, Kohl KS, Forster J et al. <i>Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation</i>. Vaccine 2004;22:569-74.</p> <p>63. Mansi JA, Goveia M, Dallas M et al. <i>An evaluation of the concomitant administration of live oral pentavalent vaccine against rotavirus gastroenteritis (Rotateq™) and pertactin-containing pertussis vaccines</i>. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;7:379-80 [Abstract P87, 7th Canadian Immunization Conference, Winnipeg, 2006].</p> <p>64. Myaux JA, Unicomb L, Besser RE et al. <i>Effect of diarrhea on the humoral response to oral polio vaccination</i>. Pediatr Infect Dis J 1996;15:204-9.</p> <p>65. Erickson LJ, DeWals P, Farand L. <i>An analytical framework for immunization programs in Canada</i>. Vaccine 2005;23(19):2470-6.</p> | <p>55. Organisation mondiale de la Santé. « Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 6-7 juin 2006 ». <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i>, vol. 81, n° 28 (2006), p. 273-8.</p> <p>56. Haber P, Chen RT, Zanardi LR et coll. <i>An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: More than intussusception alone?</i> Pediatrics 2004;113(4):e353-e359.</p> <p>57. Keating GM. <i>Rotavirus vaccine (RotaTeq™)</i>. Pediatr Drugs 2006;8:197-202.</p> <p>58. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et coll. <i>Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine</i>. N Engl J Med 2006;354(1):23-33.</p> <p>59. Vesikari T, Matson D, Dennehy P et coll. <i>Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine in subjects after 1 or 2 doses in the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)</i>. Abstract 145, presented at the 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Toronto, 12-15 Oct., 2006.</p> <p>60. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. <i>Prevention of rotavirus disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine</i>. Pediatrics 2007;119(1):171-82.</p> <p>61. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Postmarketing monitoring of intussusception after Rotateq™ vaccination – United States, February 1, 2006 - February 15, 2007</i>. MMWR 2007;56(10):218-22.</p> <p>62. Bines JE, Kohl KS, Forster J et coll. <i>Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation</i>. Vaccine 2004;22: 569-74.</p> <p>63. Mansi JA, Goveia M, Dallas M et coll. <i>An evaluation of the concomitant administration of live oral pentavalent vaccine against rotavirus gastroenteritis (Rotateq™) and pertactin-containing pertussis vaccines</i>. Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale, 2006;7:379-80 [Abstract P87, 7^e Conférence canadienne sur l'immunisation, Winnipeg, 2006].</p> <p>64. Myaux JA, Unicomb L, Besser RE et coll. <i>Effect of diarrhea on the humoral response to oral polio vaccination</i>. Pediatr Infect Dis J 1996;15:204-9.</p> <p>65. Erickson LJ, DeWals P, Farand L. <i>An analytical framework for immunization programs in Canada</i>. Vaccine 2005;23(19):2470-6.</p> |
|---|--|

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available on the Public Health Agency of Canada (PHAC) website. Many of the articles contain preliminary information and further conformation may be obtained from the sources quoted. PHAC does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the supplements to the CCDR are available at www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html.

Submissions to the CCDR should be sent to the
Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
120 Colonnade Rd. A.L. 6702A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

(On-line) ISSN 1481-8531
©Minister of Health 2008

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTc), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit d'accéder le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'ASPC ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTc n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour se procurer des copies du RMTc ou des supplément au rapport, veuillez accéder le site Web de l'ASPC à l'adresse suivant: www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html.

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de santé publique du Canada
Section des publications scientifiques et services
Multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

(En direct) ISSN 1481-8531
©Ministre de la Santé 2008