

Certains ont fait valoir la nécessité de procéder à une recension systématique des écrits sur les caractéristiques du vaccin anti-rotavirus. Cette recension a été commandée par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

Dans le présent document, nous nous servons du cadre élaboré par Erickson, De Wals et Farand⁴ aux fins des programmes de vaccination pour atteindre un double objectif :

- étudier le fardeau de la maladie attribuée au rotavirus (RV);
- examiner les caractéristiques du vaccin Rotateq^{MC}.

Méthode

Le présent rapport est basé sur des articles tirés de publications revues par des pairs et sur la monographie de Rotateq^{MC}. Les sections 1 et 2 du cadre de Erickson, De Wals et Farand ont servi de modèle pour la structure du document, à l'exception de la section 1.8, *Impact économique de la maladie*⁴. Notre rapport sera divisé en deux sections : le fardeau de la maladie causée par le RV et un examen du vaccin antirotavirus, Rotateq^{MC}.

Recherche documentaire : La documentation a été repérée à l'aide de diverses stratégies de recherche : recherche systématique dans des bases de données médicales électroniques (Medline et EMBASE), recherche dans les bibliographies d'articles pertinents et données de l'entreprise pharmaceutique⁵.

On a cherché des articles rédigés en anglais pour la période allant du 1^{er} janvier 1966 au 1^{er} décembre 2006 dans les bases de données Medline et EMBASE. Les descripteurs MeSH utilisés comprenaient les suivants : *Rotavirus* (rotavirus), *Rotavirus Infections* (infections à rotavirus), *Vaccines* (vaccins), *Vaccines, Attenuated* (vaccins, atténués), *Vaccination* (vaccination), *Gastroenteritis* (gastroentérite), *Intussusception* (intussusception), *Cost of Illness* (coût de la maladie), *Cost Benefit Analysis* (analyse coût-avantage), *Epidemiology* (épidémiologie), *Canada* (Canada), *Children* (enfants), *Pediatrics* (pédiatrie) et *Safety* (innocuité). Les renseignements portant sur l'infection et l'utilisation du vaccin dans les pays en voie de développement n'ont pas été inclus.

Résultats

1. Fardeau de la maladie causée par le RV

1.1 Nature et caractéristiques de l'agent infectieux

Le rotavirus est un virus complexe appartenant à la famille des *Reoviridae*. Il est formé d'une nucléocapside virale de 70 nm dotée de trois couches concentriques : un noyau central, une capsid interne et une capsid externe. À l'intérieur du virus se trouvent 11 segments d'ARN à double brin, qui codent diverses protéines essentielles au cycle de vie du virus. Soixante spicules de 10 à 12 nm de longueur font saillie sur la capsid externe. Il y a au moins sept groupes d'antigènes différents (A à G); le groupe A est la cause la plus fréquente d'infection chez les humains à l'échelle mondiale.

La capsid externe présente deux protéines virales (VP) de structure :

- VP4, la protéine clivée par une protéase (protéine P);
- VP7, la glycoprotéine (protéine G)^{6,7}.

Ces deux protéines situées dans la capsid externe déterminent le sérotype viral et provoquent la formation d'anticorps neutralisants qui joueraient, semble-t-il, un rôle protecteur important⁶. Les 15 génotypes de la protéine G, les 26 génotypes de la protéine P, les 10 sérotypes de la protéine G et les 11 sérotypes de la protéine P sont à l'origine d'une diversité considérable de souches circulantes. Comme une ségrégation indépendante des deux segments de gènes qui codent ces protéines est possible⁶, un système de typage fondé sur les types P et G a été mis au point. La numérotation des génotypes de la protéine G correspond à celle des sérotypes de la protéine G (p. ex. G1, G2, G3, etc.), mais ce n'est pas exactement le cas pour la protéine P. Par exemple, le génotype 8 de la protéine P équivaut au sérotype 1A de la protéine P⁸. Le génotype de la protéine P est donc précisé à titre indicatif entre crochets (p. ex. P1A [8]).

Aux États-Unis et d'après des données canadiennes limitées^{9,10}, les virus portant six combinaisons de protéines P et G sont les plus fréquents : G1 P1A[8], G2 P1B[4], G3 P1A[8], G4 P1A[8], G9 P1A[8] et G9 P2A[6] (tableau 1)^{11,12}. Ces souches sont en général désignées par la spécificité de leur sérotype G (sérotypes G1-4, G9). P1A est le principal sérotype P et les sérotypes P1B, P2A et P3 sont moins courants⁸. Selon certains rapports, G9 P1A[8] serait en train d'émerger et de se propager¹³⁻¹⁹.

Tableau 1. Souches prévalentes de RV chez les enfants de moins de cinq ans – États-Unis, 1996-1999¹ et deux études canadiennes¹⁰⁹.

	Fréquence des types (%)		
	É.-U. (1996–1999)	Toronto (1997–1998)	Canada (2005)
G1 P1A[8]	52,0	65,0	55,0
G2 P1B[4]	10,0	32,0	3,0
G3 P1A[8]	2,0	0,01	10,0
G4 P1A[8]	2,0	0,01	22,0
G9 P2A[6]	3,0	0,02	8,0
Autres	10,0		
Total	79,0	97,0	98,0

Réservoirs : Les souches de RV sont en général propres à une espèce. Les humains sont le principal réservoir des souches humaines de RV. Toutefois, les humains peuvent occasionnellement être infectés par des souches rares ou nouvelles²⁰.

Mode de transmission : La voie féco-orale est le principal mécanisme de transmission. En raison de la résistance du virus dans l'environnement, il peut être également transmis par un contact étroit de personne à personne et par des matières contaminées comme des jouets et les surfaces dures²¹. Le virus peut survivre sur les mains pendant au moins quatre heures et sur les surfaces ou les matières contaminées, pendant des jours²²⁻²⁵. Les autres modes de transmission reconnus comprennent les aliments et l'eau contaminés par des matières fécales et des gouttelettes de salive²⁶. La transmission est favorisée par le fait que la dose infectieuse est très faible (< 100 particules virales²⁷), par la forte concentration du virus dans les selles (10¹² particules par gramme de selles chez les enfants infectés) et par la longue période d'excrétion du virus. L'excrétion peut débuter quelques jours avant l'apparition des symptômes et se poursuivre jusqu'à 21 jours après le début de la maladie. On a également fait état d'une excrétion asymptomatique²².

Dans certaines éclosions, la transmission du virus a été associée à des travailleurs de la santé qui présentaient ou non des symptômes. Étant donné que le virus peut survivre pendant de longues périodes sur les mains, le lavage des mains est une mesure préventive importante. L'augmentation du lavage des mains par le personnel hospitalier a entraîné une diminution des infections nosocomiales à RV^{23;24}.

Mécanismes pathogènes : Après leur ingestion et leur passage par l'estomac, les virions viables se fixent à la surface épithéliale de l'intestin grêle, où ils pénètrent dans les entérocytes matures près de l'extrémité des villosités. Ils débutent ensuite leur répllication²⁰. Lorsque davantage de copies du virus sont créées et qu'elles sont adéquatement assemblées, elles bourgeonnent et sont libérées de manière à pouvoir infecter d'autres entérocytes. Les entérocytes, en particulier à l'extrémité des

villosités où l'adsorption a lieu, sont endommagés et éliminés. L'adsorption est donc inadéquate et la digestion, perturbée. Dans les cellules épithéliales, le virus produit la protéine non structurale 4 (NSP4), une puissante entérotoxine. Chez la souris, cette entérotoxine cause la diarrhée en raison de la libération de calcium à partir du réticulum endoplasmique, laquelle entraîne la sécrétion de cellules des villosités^{20;28}. L'infection à RV est à l'origine d'un déséquilibre de la fonction des villosités, associé à une augmentation de la sécrétion liée à une déficience de l'adsorption et de la digestion. Des données limitées tirées de biopsies chez l'humain et d'études chez l'animal portant sur l'intestin grêle proximal montrent un raccourcissement des villosités, une infiltration de cellules mononucléées dans la lamina propria, un gonflement mitochondrial, la présence de microvillosités irrégulières et dispersées avec déficience de l'adsorption du D-xylose et parfois un déficit en disaccharidases (maltase, sucrase, lactase)^(6;28;30). La stimulation du système nerveux entérique par la NSP4 et l'ischémie des villosités peuvent également être responsables de la diarrhée^{27;30;31}.

Le mécanisme causant les vomissements, qui caractérisent le début de la maladie, n'est pas encore élucidé. Les vomissements peuvent être causés par la libération précoce de cytokines, qui agissent sur le système nerveux central, ou par une vidange gastrique retardée³².

L'importance relative de la virémie et de la répllication extra-intestinale n'est pas claire^{27;33;34}. La gastroentérite à rotavirus aiguë chez les enfants est fréquemment associée à une antigénémie et à une virémie (p. ex. des antigènes sont détectés chez 43 % à 64 % des enfants à l'aide du dosage immunoenzymatique [EIA] et confirmés par PCR avec transcription inverse chez 67 % à 93 % des enfants). L'antigénémie est le plus souvent observée le premier jour de la maladie. Elle atteint un sommet entre le premier et le troisième jour après l'apparition des symptômes et elle est positive dans une minorité des cas après une semaine. Une antigénémie persistante (jusqu'à 11 semaines) a été observée chez des enfants immunodéprimés³⁵. Les infections primaires sont associées à des charges virales plus

élevées^{36,37}. L'antigénémie a été associée aux souches G1 et à de plus faibles concentrations sériques d'IgG³³. Des études quantitatives indiquent que les titres antigéniques sont substantiellement plus faibles dans le sang que dans les selles, ce qui suggère que la virémie est généralement bénigne et silencieuse et pose un faible risque de maladie extra-intestinale. Le rotavirus peut être passivement présent dans le sang à la suite du transport transépithélial³⁸. La gravité, mesurée par la diarrhée et la déshydratation, n'a pas été liée à la virémie³³.

Même si on a longtemps cru que le rotavirus était confiné au petit intestin, il a maintenant été détecté à d'autres sièges²⁷. On a détecté des antigènes et/ou de l'ARN de rotavirus dans le liquide céphalo-rachidien d'enfants présentant des convulsions, ainsi que dans le foie et les reins d'enfants immunodéprimés^{27,33}. L'ARN de RV a été détecté dans la rate, le cœur, les poumons, les reins, la vessie et le pancréas d'enfants dont le décès est associé au RV^{33,34}. Il n'y a aucune donnée étayant la réplication du RV ailleurs que dans l'intestin chez les enfants immunocompétents et elle n'a été montrée que rarement chez les enfants immunodéprimés³⁹, mais elle est jugée possible^{33,34}.

La réplication extra-intestinale a lieu chez les animaux, notamment : dans les ganglions mésentériques, le foie et les poumons chez la souris⁴⁰, et dans de multiples organes, ainsi que dans les macrophages, chez le rat⁴¹.

Diagnostic : La confirmation du diagnostic nécessite l'analyse en laboratoire d'échantillons de selles. Il existe plusieurs troupes commerciales EIA qui détectent la présence d'antigènes dans les selles, visant un antigène commun à tous les RV du groupe A.

Les méthodes sérologiques qui détectent une élévation de la concentration d'anticorps dans le sérum, en particulier le EIA pour l'IgG et l'IgA, ont été utilisées pour confirmer des infections récentes^{42,43}. En outre, l'analyse des selles par microscopie électronique peut permettre d'établir un diagnostic, et d'autres renseignements à propos de la souche peuvent être obtenus à l'aide de techniques comme la réaction en chaîne de la polymérase en temps réel (RT-PCR).

1.2 Manifestations cliniques et complications de l'infection

Les infections à RV peuvent se présenter de diverses manières, notamment de l'infection asymptomatique, ou d'une affection légère à une infection grave causant une déshydratation grave et la mort. Après une période d'incubation de 18 à 36 heures, on note généralement une apparition soudaine de la fièvre

(53 % à 89 %) et des vomissements (89 % à 97 %)⁴⁴⁻⁴⁶, généralement suivis de diarrhée, qui dure généralement de cinq à sept jours. On observe souvent moins de 10 selles non sanglantes, mais contenant du mucus, par jour³¹.

Il y a plusieurs caractéristiques spécifiques permettant de distinguer la gastroentérite à RV et les autres types de gastroentérite²⁷. La présence des trois symptômes (fièvre, vomissement et diarrhée) est signalée plus fréquemment en présence de RV que d'autres virus gastro-intestinaux (61,8 % vs 38,7 %)⁴⁴.

Au cours des trois premiers mois de la vie (chez les nourrissons à terme), l'infection est généralement légère en raison du transfert transplacentaire passif des anticorps maternels contre le RV. Entre trois mois et cinq ans, une grande diversité d'infections est possible, mais la maladie est souvent la plus grave chez les enfants de trois mois à 24 mois.

Dans 80 % des cas de RV, la durée de la maladie était inférieure à une semaine, avec une moyenne de 5,8 à 6,1 jours⁴⁶. Chez moins de 1 % des enfants hospitalisés, la fièvre, les vomissements ou la diarrhée persistaient pendant plus de deux semaines⁴⁵. Lors du suivi après un mois, 88 % des enfants avaient retrouvé leur état de santé normal, et les autres avaient repris presque tout le poids perdu⁴⁵. Les enfants peuvent être réinfectés, mais les épisodes subséquents de gastroentérite à RV sont généralement moins graves que les infections initiales⁴².

Même si l'infection extra-intestinale a été signalée et qu'elle est biologiquement possible, il ne s'agit pas de la principale manifestation clinique du RV.

1.3 Épidémiologie de la maladie

Incidence : À l'âge de cinq ans, tous les enfants auront été infectés par le RV²⁰. Aux États-Unis, 5 % à 10 % de toutes les gastroentérites chez les enfants de moins de cinq ans sont attribuées au RV. À Toronto, le RV a causé 18 % et 20 % des cas de gastroentérites confirmées en laboratoire observées en garderie et en pratique pédiatrique, respectivement (tableau 2)⁴⁷. Dans une étude menée en 2005, 55 % des cas de gastroentérites confirmées en laboratoire qui ont fait l'objet d'une consultation à un cabinet de médecins ou à une clinique de pédiatrie à l'échelle du Canada sont causées par le RV⁴⁴. À Toronto⁴⁷ et à Québec⁴⁶, 37 % (0 à 18 ans) et 72 % (0 à 5 ans), respectivement, des enfants hospitalisés en raison d'une gastroentérite sont dus au RV; comparativement à 39 % des enfants hospitalisés en raison d'une gastroentérite généralement signalé à l'échelle mondiale⁴⁸.

Tableau 2. Aperçu des études menées au Canada chez des enfants atteints de diarrhée et de diarrhées associées au RV repérés à l'aide des cas relevés dans les admissions à l'hôpital, à la salle d'urgence, dans les pratiques pédiatriques et dans les garderies.

Lieu de l'étude	Hôpital (n=7) Rivest, 2004 ⁴⁶	Hôpital (n=18) Ford-Jones, 2000 ⁴⁵	Salle d'urgence (n=9) Ford-Jones, 2000 ⁴⁷	Pratiques pédiatriques (n=4) Ford-Jones, 2000 ⁴⁷	Garderies (n=19) Ford-Jones, 2000 ⁴⁷	Cabinets de médecin et cliniques de pédiatrie (n=59) Senecal, 2006 ⁴⁴
Période de l'étude	Déc. 1999 à mai 2000 (6 mois)	Nov. 1997 à juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997 à juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997 à juin 1998 (8 mois)	Nov. 1997 à juin 1998 (8 mois)	Janv. à juin 2005 (6 mois)
Région	Centres universitaires et régionaux dans la province de Québec	Grand Toronto	Grand Toronto	Grand Toronto	Grand Toronto	À l'échelle du Canada
Âge	< 5 ans	< 18 ans	< 18 ans	< 18 ans	< 6 ans	< 3 ans
N ^{bre} de cas de diarrhée	944	1 638	449	226	211	395
N ^{bre} (%) de cas testés	565 (59,9 %)	1 001 (61 %)	64 (14 %)	147 (65 %)	186 (88 %)	336 (85 %)
N ^{bre} de cas positifs pour le RV (%)	405 (72 %)	372 (37 %)	29 (45 %)	30 (20 %)	33 (18 %)	186 (55 %)

Dans un examen complet des hospitalisations associées à la diarrhée au Québec pendant la période de 13 ans entre 1985 et 1998, on a relevé 63 827 hospitalisations d'enfants de moins de cinq ans⁴⁹. Au Québec, le nombre de cas attribuables au RV est estimé à 1 506 par année à l'aide de la méthode de Jin⁵⁰ et à 1 817 par année à l'aide du taux de causalité de 37 % pour le RV dans l'étude sur la région de Toronto⁴⁵.

Les adénovirus, les torovirus, les norovirus, les astrovirus et les calicivirus sont également responsables des cas de gastro-entérites nécessitant une hospitalisation, mais beaucoup moins fréquemment (tableau 3)^{45;51}. En pratique pédiatrique et en garderie, on note à la fois des diarrhées associées au RV et des diarrhées causées par des agents plus inoffensifs, la proportion de diarrhées causées par le RV est généralement plus faible^{45;51}.

Tableau 3. Fréquence d'infections à RV et à d'autres virus causant la diarrhée chez les enfants et les adolescents de 0 à 18 ans dans divers endroits de la Région du Grand Toronto, 1997-1998⁵¹.

	Total/ proportion	Hôpital	Salle d'urgence-IV	Salle d'urgence-oral	Pratique pédiatrique	Garderie
N ^{bre} de lieux	49	17	8	1	4	19
N ^{bre} des cas de diarrhée	2 524	1 638	360	89	226	211
% de cas testés par EIA	55 %	60 %	12 %	21 %	66 %	88 %
RV	33 %	37 %	44 %	42 %	20 %	18 %
Testés par microscopie électronique	1 365	981	41	18	144	181
% de RV	32 %	36 %	49 %	50 %	21 %	15 %
% d'adénovirus	4 %	4 %	0 %	22 %	8 %	0,5 %
% de torovirus	3 %	4 %	10 %	0 %	0 %	0,5 %
% de norovirus	2 %	1 %	2 %	0 %	2 %	7 %
% astrovirus	1 %	1 %	0 %	5 %	3 %	2 %
% de calicivirus	0,5 %	0,3 %	0 %	0 %	1 %	1 %
% de petits virus ronds	0,4 %	0,1 %	5 %	0 %	0 %	1 %

Variations saisonnières et géographiques : Dans les climats tempérés, la fréquence des infections à RV présente des pics annuels en hiver et au printemps, alors que dans les climats tropicaux, elle survient toute l'année et chez les enfants plus jeunes²⁰. L'activité annuelle débute généralement dans le Sud-Ouest des États-Unis en novembre et en décembre et elle s'étend au nord-est des États-Unis et au Centre du Canada en avril et mai⁵²⁻⁵⁴. Les données déclarées au Programme national de surveillance des maladies entériques portent à croire que le pic d'activité du RV a lieu plus tôt dans les provinces de l'Ouest que dans les provinces de l'Est (communication personnelle de Lisa Landry, Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique (CMIOAEZ), ASPC). Aucune donnée n'indique s'il y a ou non une saisonnalité concomitante des hospitalisations en raison de troubles respiratoires et des infections dues au RV au Canada; généralement, les infections à RV suivent les infections à virus respiratoire syncytial et la grippe au Canada, alors qu'en Europe, ils surviennent en même temps, ce qui cause une surcharge du système de santé³.

La proportion de gastroentérite attribuable au RV chez les enfants hospitalisés âgés de 6 mois à 3 ans allait d'un pic de 60 % à 78 % en avril et en mai à 30 % à 50 % en décembre à février^{45,46}. L'infection était essentiellement absente en juin et en novembre et, probablement, entre-temps⁴⁵. Une augmentation similaire au début du printemps a été observée dans la proportion de RV dans les salles d'urgence, les pratiques pédiatriques et les garderies; l'augmentation représentait entre la moitié et les deux tiers des cas de diarrhées chez les enfants de 6 à 35 mois en avril et en mai⁴⁷. En 1997 et 1998, le pic de l'activité du RV a été observé par l'IMPACT en mars et en avril, où 41 % et 34 % des cas sont survenus, respectivement. Par ailleurs, en juillet et en octobre, seulement 6 % et 10 % de tous les cas ont été observés, respectivement (communication personnelle de Lisa Landry, IMPACT/base de données de l'ASPC).

On sait peu de choses, particulièrement au Canada, à propos des variations de la souche au fil du temps ou selon l'emplacement géographique. Dans de nombreuses régions, les types prévalents changent chaque année ou à chaque deux ans, et des

augmentations de la morbidité et de la gravité sont associées au nouveau type^{8,55-57}. Cela peut se produire à la suite du réassortiment des gènes, de mutations ponctuelles ou de l'apparition de rotavirus propres à d'autres espèces chez des hôtes humains¹⁵. Alors que les types autres que G1 sont généralement faibles dans des régions particulières pendant une ou plusieurs années, les autres types G peuvent prédominer et causer plus de 50 % des maladies pendant une année précise⁸.

Aucune donnée ne porte à croire que le risque de gastroentérites à RV et ses résultats varient selon la région géographique au sein du Canada.

1.4 Populations particulières touchées et facteurs de risque

Âge : Plus des trois quarts de tous les enfants hospitalisés pour la diarrhée étaient âgés de 6 à 35 mois⁴⁵. Dans tous les milieux, la proportion d'enfants infectés par le RV était plus élevée dans les groupes d'âge les plus jeunes, à savoir de 6 à 11 mois et de 12 à 23 mois (tableau 4)⁴⁷. Cette observation correspond à la répartition selon l'âge établie par l'IMPACT en 1997 et en 1998 et dans l'étude MIRAGE en 2005⁴⁴. Dans une étude portant sur des enfants en garderie, l'incidence de la diarrhée à RV chez les enfants de moins de 24 mois s'est située à 1,1 épisode pour 100 enfants-mois. À titre de comparaison, l'incidence était de 0,23 épisode pour 100 enfants-mois chez les enfants de 24 à 35 mois et de 0 pour 100 enfants-mois chez ceux de 36 mois et plus⁴⁷.

Sexe : Dans une étude canadienne, les garçons étaient considérablement plus nombreux que les filles à avoir la diarrhée (57 % vs 43 %), bien que la proportion d'enfants positifs pour le RV ait été semblable chez les deux sexes⁴⁷. Cette observation correspond elle aussi à celles de l'IMPACT, où 60 % des cas de RV s'étant présentés à la salle d'urgence ou à l'hôpital étaient de sexe masculin (communication personnelle de Lisa Landry, IMPACT/base de données de l'ASPC), et de l'étude MIRAGE, où 59 % des cas positifs pour le RV étaient de sexe masculin (tableau 4)⁴⁴. Dans une étude américaine, on a noté que le risque de diarrhées à RV était plus élevé chez les garçons que chez les filles⁵⁸.

Tableau 4. Prévalence de la diarrhée à RV en fonction du sexe et de l'âge dans différents milieux au Canada.

	Hôpitaux, Québec ⁴⁶	Hôpitaux, Toronto ⁴⁵	Salles d'urgence, Toronto ⁴⁷	Pratiques pédiatriques Toronto ⁴⁷	Garderies, Toronto ⁴⁷	*Hospitalisations < 2 ans et Salles d'urgence, patients < 1 an du programme IMPACT, 1997-1998 (communication personnelle de Lisa Landry, IMPACT/base de données de l'ASPC)	Cliniques de pédiatrie et cabinets de médecin dans l'ensemble du Canada ⁴⁴
Sexe							
Garçons	55 % (223/405)	57 % (207/372)	60 % (15/25)	66 % (19/29)	58 % (19/33)	60 % (748/1,243)	59 %
Filles	45 % (182/405)	44 % (165/372)	40 % (10/25)	34 % (10/29)	42 % (14/33)	40 % (495/1,243)	41 %
Prévalence du RV selon l'âge							
0-5 mois	< 1 an 63% (n = 115)	0-2 mois : 7 % (n = 10)	29 % (2/7)	22 % (5/23)	20 % (2/5)	Aucune donnée	28 % (10/36)
6-11 mois		3-5 mois : 29 % (n = 23)	53 % (8/15)	19 % (5/27)	20 % (11/56)	Aucune donnée	58 % (52/89)
12-23 mois	6-8 mois : 44 % (n = 27)	9-11 mois : 49 % (n = 56)	75 % (12/16)	33 % (14/43)	18 % (15/82)	Aucune donnée	60 % (86/143)
24-35 mois	82% (n=142)	50 % (n = 55)	29 % (2/7)	16 % (3/19)	14 % (5/35)	Aucune donnée	(24-36 mois) 54 % (38/70)
36-47 mois	77% (n=67)	42 % (n = 42)	67 % (2/3)	10 % (1/10)	0 % (0/2)		
48-59 mois	78% (n=57)	40 % (n = 24)	0 % (0/5)	0 % (0/4)	0 % (0/0)		
≥ 60 mois	62% (n=24)	15 % (n = 52)	27 % (3/11)	10 % (2/21)	0 % (0/1)		
	S. O.						

	Hôpitaux, Québec ⁴⁶	Hôpitaux, Toronto ⁴⁵	Salles d'urgence, Toronto ⁴⁷	Pratiques pédiatriques Toronto ⁴⁷	Garderies, Toronto ⁴⁷	*Hospitalisations < 2 ans et Salles d'urgence, patients < 1 an du programme IMPACT, 1997-1998 (communication personnelle de Lisa Landry, IMPACT/base de données de l'ASPC)	Cliniques de pédiatrie et cabinets de médecin dans l'ensemble du Canada ⁴⁴
Proportion de cas RV selon l'âge							
0-5 mois		0-2 mois : 3 % (n = 10) 3-5 mois : 6 % (n = 23) 9 % (33/372)	7 % (2/29)	17 % (5/30)	0 % (0/33)	29 % (356/1 243)	5 % (10/186)
6-11 mois	<1 an 27% (254/944)	6-8 mois : 7 % (n = 27) 9-11 mois : 15 % (n = 56) 22 % (83/372)	28 % (8/29)	17 % (5/30)	33 % (11/33)	35% (431/1 243)	28 % (52/186)
12-23 mois	31 % (289/944)	36 % (133/372)	41 % (12/29)	47 % (14/30)	45 % (15/33)	36 % 456/1 243	47% (88/186)
24-35 mois	19 % (178/944)	15 % (55/372)	7 % (2/29)	10 % (3/30)	15 % (5/33)		24-36 mois 20 % (38/186)
36-47 mois	15 % (140/944)	6 % (22/372)	7 % (2/29)	3 % (1/30)	0 % (0/33)		
48-59 mois	9 % (83/944)	6 % (24/372)	0 % (0/29)	0 % (0/30)	0 % (0/33)		
≥ 60 mois	S. O.	6 % (22/372)	10 % (3/29)	7 % (2/30)	0 % (0/33)		

*Remarque : les données sur la répartition selon l'âge produites par le programme IMPACT sont moins utiles pour les comparaisons entre catégories, car les patients externes de <1 an ont été pris en compte tandis que les patients externes de 12 à 23 mois ne le sont pas. (S.O.).

Contacts familiaux : Dans une étude menée à Toronto, les taux de diarrhée chez les contacts de jeunes cas de RV étaient de 65 à 74 % chez les contacts de moins de 3 ans, de 38 à 43 % chez les contacts âgés de 3 à 18 ans et de 29 à 35 % chez les contacts adultes^{45,47}. D'autres études ont établi des taux d'infection plus faibles chez les contacts familiaux, à savoir environ 50 % chez les enfants exposés et de 15 à 30 % chez les adultes exposés, ce qui veut dire que certains enfants et la plupart des adultes n'ont présenté aucun symptôme⁵⁹. Une étude pancanadienne de 2005 a montré que dans 47 % des cas de RV, au moins un autre membre de la famille a contracté une gastroentérite dans les deux semaines avant ou après l'apparition des symptômes. En moyenne, un autre cas par famille a été déclaré. Chez les contacts familiaux atteints de la diarrhée, 11 % avaient moins de 2 ans, 27 % étaient âgés de 2 à 5 ans, 5 % étaient âgés de 6 à 17 ans et 57 % étaient d'âge adulte⁴⁴. Dans une étude prospective menée auprès de familles canadiennes à la fin des années 1970, Wenman a montré que l'infection était considérablement plus fréquente chez les adultes qui s'occupaient d'enfants infectés par le RV que chez les adultes dont les enfants n'avaient aucune infection à RV connue (35 % vs 5 %)⁶⁰.

Selon une étude américaine, la présence dans le ménage d'un autre enfant de moins de 24 mois constituait un facteur de risque d'hospitalisation en raison du RV (RC : 1,6; IC à 95 % : 1,1-2,3)⁶¹. Ce facteur augmenterait également le risque de diarrhée à RV⁶². Il importe de noter qu'aucune de ces études ne tenait compte du surpeuplement des logements.

Statut socioéconomique : Une vaste étude effectuée à Toronto n'a pas permis de déterminer si les caractéristiques socioéconomiques et culturelles étaient associées à l'hospitalisation⁴⁵. Des données limitées donnent à penser que les enfants américains ayant un faible statut socioéconomique sont plus à risque⁵⁸. Les enfants américains de moins de 24 mois qui sont bénéficiaires de Medicaid ou qui n'ont pas d'assurance-santé (RC : 2,1; IC à 95 % : 1,4-3,2) et les enfants dont la mère n'a pas obtenu de diplôme d'études secondaires (RC : 1,5; IC à 95 % : 1,0-2,3) sont plus à risque d'être hospitalisés à la suite d'une infection à RV⁶¹.

Prématurité : Une étude menée à Toronto a révélé que 13 % des enfants admis pour une infection à RV 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 groupe⁴⁵. Une étude menée dans l'État de Washington a révélé que les enfants prématurés sont plus à risque d'être hospitalisés pour une gastroentérite, y compris la gastroentérite d'origine virale⁵⁸.

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 (<2 500 g) étaient plus nombreux à avoir été hospitalisés pour une gastroentérite virale (RC : 2,8; IC à 95 % : 1,6-5,0)⁵⁸. Le faible poids à la naissance a aussi été reconnu comme un facteur de risque de mortalité liée à la diarrhée aux États-Unis⁶³. Comme les parents confondent

parfois dans leurs souvenirs le faible poids à la naissance et la prématurité⁶¹, il est possible qu'il y ait un chevauchement entre ces deux facteurs de risque.

Allaitement : 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 % : 1,2-13,2)⁶¹. Plusieurs études ont révélé que l'allaitement offrait une protection contre la manifestation symptomatique de l'infection⁶¹ et, dans une étude menée au Bangladesh, l'allaitement protégeait les enfants contre la diarrhée grave à RV au cours de leur première année de vie, et ce, avec un effet plus prononcé chez les nourrissons exclusivement nourris au sein. Cependant, 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 avancé⁶⁴. Dans une étude canadienne, le 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 complète⁴⁵. Des études de cohortes font état de taux d'infection plus élevés entre l'âge de 4 et 6 mois, ce qui coïncide avec le sevrage, la baisse des anticorps maternels et la hausse des possibilités d'exposition. Les avantages du lait maternel s'appuient sur la protection accrue et la fréquence réduite des symptômes chez les enfants dont les mères avaient un lait riche en lactadhérine (une glycoprotéine), ce qui semble indiquer que le lait maternel joue un rôle en lui-même⁶⁵.

Fréquentation d'une garderie : Les enfants américains fréquentant une garderie étaient plus nombreux à être hospitalisés pour une infection à RV que les enfants gardés à la maison, en particulier les enfants âgés de 24 mois et plus⁶¹. Il importe 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.

Mère âgée de moins de 25 ans : Dans des études menées aux États-Unis, ce facteur a été reconnu comme un facteur de risque d'hospitalisation liée au rotavirus chez les nourrissons (RC : 1,4; IC à 95 % : 1,0-2,0)^{58,61}.

Personnes immunodéprimées et affections concomitantes : 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 gastroentérite à RV grave, de longue durée et même mortelle⁶⁶⁻⁶⁹. La durée médiane d'excrétion du virus est de 17 jours (4-73 jours)⁷⁰.

Les enfants consultant régulièrement un médecin ou prenant un médicament représentaient 20 % des enfants hospitalisés et la durée moyenne de leur séjour à l'hôpital était plus longue que pour les autres enfants (4 vs 3 jours)⁴⁵. Les affections concomitantes observées, qui n'étaient pas associées à une population particulière, comprenaient la respiration sifflante, les infections répétées de l'oreille, l'eczéma, l'anémie ferriprive et les infections de l'appareil urinaire.

Infection nosocomiale à RV : Les enfants hospitalisés atteints d'une infection à RV d'origine communautaire peuvent être des sources d'infection nosocomiale. Selon l'IMPACT, de 32 à 35 % des cas relevés chez les enfants hospitalisés au Canada avaient été infectés à l'hôpital (communication personnelle de P. Sockett, IMPACT/base de données de l'ASPC). Une étude canadienne menée en 1990 a fait état d'un taux de diarrhée nosocomiale (non exclusivement liée au rotavirus) de 4,5 enfants pour 100 admissions⁷¹.

Premières Nations et Inuits : Au Canada, dans les années 1970, les membres des Premières nations et les Inuits affichaient des taux élevés de gastroentérite. Une étude prospective menée au début des années 1980 a révélé que chez les nourrissons inuits des communautés nordiques éloignées, les taux de diarrhée à RV 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)⁷².

Adultes : Chez les adultes américains, l'infection à RV cause la gastroentérite principalement parmi les voyageurs qui reviennent de pays en développement, les parents et les personnes qui prennent soin d'enfants souffrant de gastroentérite à RV, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées⁷³.

1.5 Traitement actuel de la maladie et méthodes de prévention autres que l'immunisation

L'étude des méthodes de prévention s'est concentrée sur les mesures de lutte et de prévention contre la diarrhée en général, et non sur le RV en particulier. À titre de mesures préventives, le lavage des mains, le nettoyage de l'environnement et l'allaitement ont clairement un rôle à jouer; elles réduisent, sans toutefois éliminer entièrement, le risque de maladie. Il est établi que se laver les mains avec un désinfectant à base d'alcool est un moyen efficace de réduire la transmission de la diarrhée dans les ménages dont les enfants fréquentent une garderie⁷⁴. Une réduction de 50 % des cas de diarrhée a été maintenue sur 35 semaines dans une étude randomisant des garderies et des programmes intensifs de lavage des mains⁷⁵. L'éducation continue du personnel et la surveillance de la diarrhée dans les garderies ont aussi permis de réduire les cas de diarrhée^{76,77}. L'efficacité du lavage des mains a aussi été démontrée à l'étranger, par exemple dans les ménages du Pakistan, où une réduction de 53 % des cas de diarrhée a été observée⁷⁸. Le rôle critique du nettoyage rigoureux de l'environnement dans la réduction de l'exposition à la dose infectante a été démontré par un modèle d'infection à RV chez le porc⁷⁹. On a aussi récemment réitéré les bienfaits de la promotion de l'allaitement pour la protection contre le RV⁶¹.

Certains ouvrages appuient également l'utilisation du zinc pour prévenir ou réduire la morbidité de la gastroentérite⁸⁰. Bien qu'il soit possible qu'en bout de ligne, le zinc s'avère une stratégie de prévention hautement efficace, du moins

contre la mortalité due à la diarrhée dans les pays en développement, son rôle au Canada reste à déterminer.

Pour prévenir la déshydratation grave due à la gastroentérite causée par un RV (ou un autre agent infectieux), il est extrêmement important d'enseigner à tous les parents comment pratiquer une réhydratation par voie orale. Malgré l'accès à des solutions de réhydratation orale et à des avis d'experts concernant leur utilisation, notamment de la Société canadienne de pédiatrie, de l'Académie américaine de pédiatrie et des CDC^{81,82}, le taux de jeunes enfants hospitalisés en raison d'une gastroentérite a diminué de seulement 16 % de 1979 à 1995^{52,83}.

L'utilisation d'ondansétron (un antiémétique) ou de nitazoxanide (un antiviral) est généralement déconseillée. Selon un examen Cochrane sur l'ondansétron, les données en faveur de l'utilisation de l'ondansétron pour réduire le nombre d'épisodes de vomissements seraient « faibles et peu fiables »⁸⁴. Bien qu'il soit encore trop tôt pour conclure que le nitazoxanide peut aider à réduire la durée des infections graves à RV, étant donné que d'autres études sur l'innocuité et l'efficacité sont encore nécessaires, ce médicament pourrait réduire la réplication virale intracellulaire par un effet indirect de son anneau salicylique sur la cellule hôte⁸⁵.

1.6 Impact de la maladie sur la santé de la population

Le taux relativement élevé d'utilisation des soins de santé par les enfants atteints de la diarrhée à RV tranche avec les observations se rapportant aux autres agents viraux causant la diarrhée, qui sont associés à des taux d'hospitalisation beaucoup plus faibles⁴⁵. Parmi les différents pathogènes causant la gastroentérite, les RV sont responsables des symptômes les plus graves et des plus fortes proportions d'épisodes graves à l'origine des consultations dans les cliniques et les hôpitaux^{45,86,87}. La durée moyenne de l'hospitalisation des enfants est de 2 à 3 jours⁴⁶.

Les cas de gastroentérite positifs pour le RV sont plus nombreux à avoir visité la salle d'urgence (27 % vs 14 %, $p = 0,0082$), à être hospitalisés (13 % vs 4 %, $p = 0,0079$) et à recevoir une réhydratation par voie IV (13 % vs 3 %, $p = 0,0027$) que les cas négatifs pour le RV^{44,46}. Bien que la consultation d'un pédiatre ait été suffisante pour la vaste majorité des enfants souffrant de diarrhées à RV dans une étude menée dans la région de Toronto, 17 % des sujets ont fini par visiter la salle d'urgence et 6 % ont été soit hospitalisés, soit traités par une réhydratation IV à la salle d'urgence⁴⁷. L'application du modèle de cohorte de l'étude MIRAGE à ces données a permis d'estimer que la majorité (57 %) des cas positifs pour le RV avaient reçu des services de santé : 35 % avaient consulté un médecin, 15 % avaient visité la salle d'urgence et 7 % avaient dû être hospitalisés⁸⁸.

De même, les enfants ayant besoin de plus de soins de santé sont plus nombreux à avoir des diarrhées dues au RV et non à d'autres agents viraux. Seulement 10 % des enfants fréquentant une garderie qui étaient atteints de la diarrhée mais n'ont pas consulté un médecin étaient infectés par le RV. Inversement, 27 % des enfants ayant reçu des services de santé et 75 % des enfants hospitalisés ou traités par une réhydratation IV à la salle d'urgence portaient le RV. Bien que 20 % des enfants dans les pratiques pédiatriques étaient infectés par le RV, 60 % de ceux ayant nécessité une hospitalisation ou une réhydratation IV portaient le RV^{45,47}. Parmi les enfants atteints de gastroentérite recrutés dans les cabinets de médecin et les cliniques de pédiatrie dans l'ensemble du Canada, 70 % de ceux avaient visité la

salle d'urgence, 80 % de ceux ayant été hospitalisés et 83 % de ceux ayant reçu une réhydratation par voie IV portaient le RV⁴⁴.

Le modèle de cohorte de l'étude MIRAGE a permis d'estimer le fardeau de la gastroentérite à RV chez les jeunes enfants :⁸⁸

- 1 enfant sur 7 aura eu recours à des soins de santé (45 700 cas ÷ 340 000 enfants)
- 1 enfant sur 20 visitera la salle d'urgence ou aura été hospitalisé (17 300 cas ÷ 340 000 enfants)
- 1 enfant sur 62 aura été hospitalisé (5 500 cas ÷ 340 000 enfants)
- Aucun décès

Le tableau 5 présente le fardeau sur le système de santé.

Tableau 5. Fardeau épidémiologique annuel du RV chez les enfants de <5 ans au Canada⁸⁸.

	Moyenne	Intervalle de confiance à 95 %
Cas de gastroentérite à RV	80 000	[60 000; 103 000]
Consultations de médecins	41 000	[27 000; 56 000]
Visites à la salle d'urgence	17 000	[9 000; 27 000]
Hospitalisations	5 500	[4 200; 7 000]

À Toronto, le taux d'admission pour la diarrhée était de 4,8/1 000 chez les enfants de moins de 5 ans, le taux le plus élevé d'infections à RV étant de 2,3 pour 1 000 dans le groupe d'âge de 12 à 23 mois. D'après les données recueillies, on a estimé que 1 enfant sur 160 sera hospitalisé pour la diarrhée à RV avant l'âge de 5 ans. Ce taux pourrait néanmoins constituer une sous-estimation, étant donné que seulement 65 % des enfants admis ont été soumis à des tests et qu'on tend à administrer des tests beaucoup plus souvent aux enfants qui ont moins de 36 mois et qui restent à l'hôpital plus d'un jour. Après l'extrapolation des données et l'ajustement en fonction de l'âge et du sexe, le taux d'hospitalisation pour la diarrhée à RV pourrait aller jusqu'à 1/106 avant l'âge de 5 ans⁴⁵.

L'estimation canadienne du taux d'hospitalisation, qui se situe à 1/62 avant l'âge de 5 ans, est peut-être élevée, compte tenu que les dernières estimations américaines ont diminué de 1/73 à 1/80. Le faible taux de 1/106 observé à Toronto pourrait s'expliquer par l'utilisation répandue des traitements de réhydratation par voie IV et orale dans les salles d'urgence. Cependant, l'estimation canadienne se rapproche des taux en Europe, évalués à 1/63. En Finlande, où la réhydratation n'est pas pratiquée dans les salles d'urgence, on a signalé un taux de 1/3⁸⁹.

Le taux de mortalité due au RV est maintenant faible; aucun décès n'a été déclaré dans les études canadiennes récentes,

contrairement à une série de cas des années 1970⁹⁰. Bien qu'on ait pu sous-estimer le nombre de décès découlant de la diarrhée à RV en raison de l'absence de tests systématiques pouvant déterminer le rôle du RV dans l'étiologie, le faible taux de mortalité est comparable à celui des États-Unis, où les décès de cette nature sont rares (20-60 par année)⁹¹. À l'échelle internationale, la mortalité est très différente : le nombre de décès est estimé à 610 000 par année, principalement dans les pays en développement, soit 5 % de tous les décès chez les enfants de moins de 5 ans.

1.7 Impact social de la maladie

Compte tenu de l'absence de séquelles et de décès découlant de l'infection à RV et du manque de tests de diagnostic systématiques, la maladie n'a pratiquement aucun impact social sauf ses manifestations aiguës. Elle ne suscite aucune crainte à l'heure actuelle. La demande de soins de santé est saisonnière, étant concentrée sur quelques mois par année; elle suit généralement le pic de la demande de soins de santé pour des maladies respiratoires. L'impact social est faible, mais étendu, affectant essentiellement la vie d'une famille pendant un mois, mais sans séquelles. Des études ont révélé que les frais (p. ex., traitement de réhydratation, médicaments vendus sans ordonnance, couches, transport) et les pertes de revenu dues aux absences du travail étaient considérables pour les familles des enfants malades, même dans les cas peu sévères⁹²⁻⁹⁴.

2. Vaccin anti-RV, Rotateq^{MC}

2.1 Nature et caractéristiques de l'agent immunisant

Les vaccins peuvent être :

I. D'origine animale

- a. Vaccin atténué monovalent (bovin/ovin/rhésus)
 - LLR – Institut Lanzhou, Chine, souche ovine (homologuée à l'étranger)
- b. Vaccin multivalent à souches réassorties de virus humain-animal
 - Rotashield^{MC}, rhésus-humain, tétravalent,
 - Rotateq^{MC}, humain-bovin (WC3), pentavalent
 - UK – humain-bovin, NIH (premiers stades de mise au point)

II. D'origine humaine (atténués)

- Rotarix^{MC}, monovalent (candidat-vaccin de GSK)
- Australie, souche néonatale, RV3 (premiers stades de mise au point)
- Inde, Bharat Biotech, souche néonatale, 116E et 1132 (premiers stades de mise au point)⁹⁵

La présente analyse portera sur Rotateq^{MC}, un vaccin anti-RV pentavalent à souches réassorties de virus humain-bovin, car il s'agit du seul vaccin anti-RV actuellement homologué au Canada. L'existence de plusieurs types d'antigène G et l'évolution de leur prévalence au fil du temps expliquent l'intérêt pour un vaccin anti-RV polyvalent⁸.

Le vaccin Rotateq^{MC} est un vaccin oral vivant contenant cinq souches réassorties de RV. Les souches mères ont été isolées à partir d'hôtes humains et bovins⁹⁶. Ce vaccin vise à combiner l'antigénicité des souches humaines avec la propriété de croissance rapide des souches animales. L'antigénicité déclenche des réponses immunitaires contre les antigènes d'enveloppe chez l'humain; la croissance rapide assure la production de grandes quantités du virus vaccinal dans les cultures tissulaires. La souche mère bovine Wistar Calf 3 (WC3) a été isolée à partir d'un veau atteint de la diarrhée à Chester County (Pennsylvanie) en 1981⁹⁷.

Les cinq souches réassorties de virus vaccinal sont les suivantes :

- G1 (humain) x P7[5] (bovin)
- G2 (humain) x P7[5] (bovin)
- G3 (humain) x P7[5] (bovin)
- G4 (humain) x P7[5] (bovin)
- G6 (bovin) x P1[8] (humain)

2.2 Caractéristiques des produits commerciaux

Ingrédients médicinaux : Chaque dose unique de 2 mL de Rotateq^{MC} contient les cinq virus réassortis. La concentration minimale des souches réassorties à la fin de la durée de conservation du vaccin est la suivante :

- G1, P7[5] = 2,2 X 10⁶ unités infectieuses
- G2, P7[5] = 2,8 X 10⁶ unités infectieuses
- G3, P7[5] = 2,2 X 10⁶ unités infectieuses
- G4, P7[5] = 2,0 X 10⁶ unités infectieuses
- G6, P1[8] = 2,3 X 10⁶ unités infectieuses

Chaque dose contient en moyenne 2,3 x 10⁶ unités infectieuses de chaque souche réassortie. Les souches sont cultivées sur des cellules Vero à l'aide de méthodes classiques de culture tissulaire, en l'absence d'antifongiques. La concentration d'ADN cellulaire résiduel par dose de vaccin se situe en-dessous de la limite maximale recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui est de 100 µg/dose pour les vaccins administrés par voie orale.

Ingrédients non médicinaux : Les souches réassorties sont en suspension dans une solution stabilisante tamponnée. Chaque dose de vaccin contient du sucrose, du citrate de sodium, du monohydrate monobasique de phosphate de sodium, de l'hydroxyde de sodium, du polysorbate 80, un milieu de culture cellulaire et des traces de sérum de veau fœtal. Le vaccin ne contient pas d'agent de conservation ni de thimérosal.

Conservation : Rotateq^{MC} a une durée de conservation de 24 mois à une température de 2 à 8 °C⁸⁹. Le vaccin devrait être conservé à l'abri de la lumière.

Administration : Rotateq^{MC} est administré par voie orale, sans être mélangé à un autre vaccin ou à un autre liquide. Aucune reconstitution ni dilution ne sont nécessaires, car le vaccin est en suspension dans une solution stabilisante tamponnée. Chaque dose de Rotateq^{MC} est présentée dans un tube doseur en plastique souple sans latex muni d'un bouchon dévissable permettant l'administration orale directe du vaccin. Le tube doseur est présenté dans un sachet. Le vaccin doit être administré le plus tôt possible après son retrait du réfrigérateur. Lorsqu'il n'est pas réfrigéré, le vaccin ne doit pas être exposé au gel et doit être conservé à une température de 25 °C ou moins. Dans ces conditions, on peut différer la vaccination pour une période maximale de 4 heures. Il faut jeter le vaccin non utilisé dans un récipient approuvé pour déchets biologiques, conformément aux règlements locaux.

2.3 Fabricants du vaccin, capacité de production et approvisionnement au Canada

Merck, une société établie aux États-Unis, est l'unique fabricant de Rotateq^{MC}, qui est distribué au Canada par Merck-Frosst Canada.

2.4 Calendrier d'administration, nombre de doses, combinaison avec d'autres vaccins

Rotateq^{MC} est administré en trois doses, à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Le respect du calendrier vaccinal est *absolument essentiel*, compte tenu du risque d'intussusception. La première dose doit être administrée à l'âge de 6 à 12 semaines. Elle ne doit pas être administrée avant 6 semaines, car les effets du vaccin à cet âge n'ont pas encore été étudiés, ni après 12 semaines, en raison du manque de données sur l'innocuité à cet âge. Les doses subséquentes doivent être administrées à des intervalles de 4 à 10 semaines. La troisième dose peut être administrée jusqu'à 32 semaines. Aucune dose ne doit être administrée après cet âge, en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité.

Dose incomplète : Si le nourrisson crache ou régurgite le vaccin, *aucune dose supplémentaire* ne doit être administrée. Le nourrisson doit recevoir les doses restantes selon le calendrier prévu.

Nourrissons prématurés : Rotateq^{MC} peut être administré aux nourrissons prématurés selon leur âge chronologique.

Mise en route retardée : Si un nourrisson devait par mégarde recevoir la première dose du vaccin Rotateq^{MC} à un âge de >13 semaines, contrairement aux directives figurant sur l'étiquette, les doses subséquentes du vaccin Rotateq^{MC} devraient être données conformément au calendrier prévu. La première dose ne devrait pas affecter l'innocuité ni l'efficacité de la deuxième et de la troisième doses. Cependant, le vaccin ne doit pas être administré à des nourrissons de plus de 32 semaines.

Infection à RV antérieure : Dans le cas des nourrissons qui présentent une gastroentérite à RV 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 partielle².

Allaitement : Les nourrissons allaités peuvent recevoir le vaccin contre le RV. L'efficacité du vaccin anti-RV est semblable chez les enfants allaités et non allaités². L'allaitement ne semble pas affecter l'efficacité de la série vaccinale de trois doses de Rotateq^{MC}. L'efficacité de Rotateq^{MC} contre les gastroentérites à RV de toute intensité chez 1 566 nourrissons nourris exclusivement au sein (68 %; IC à 95 % : 54-78 %) était comparable à son efficacité chez 1 632 nourrissons jamais allaités (68 %; IC à 95 % : 46-82 %)⁹⁸.

Maladie intercurrente : Comme d'autres vaccins, le vaccin anti-RV peut être administré à des nourrissons atteints d'une affection transitoire bénigne avec ou sans température subfébrile².

2.5 Nature et caractéristiques de la réponse immunitaire

Réponse immunitaire à la suite d'une infection naturelle : Des études effectuées en Australie, au Mexique et en Inde sur les antécédents naturels de l'infection à RV ont confirmé que l'infection initiale confère généralement une bonne immunité contre les infections symptomatiques ultérieures. Après une première infection naturelle :

- 88 % des enfants sont protégés contre la gastroentérite grave à RV;
- 75 % sont protégés contre la gastroentérite à RV;
- 40 % sont protégés contre les infections asymptomatiques à RV;

Bien que les enfants puissent être infectés par un RV plusieurs fois durant leur vie, l'infection initiale entre 3 et 35 mois est la plus susceptible d'entraîner la gastroentérite et la déshydratation⁹⁹⁻¹⁰¹. Les infections ultérieures (deuxième, troisième, quatrième, etc.) confèrent une protection croissante contre les affections graves¹⁰¹. Du 13 % d'infections graves qui sont des réinfections, la plupart sont vraisemblablement dues à des sérotypes différents¹⁰¹.

Certaines données indiquent l'existence d'une protection croisée entre sérotypes. Une immunité hétérotypique a d'abord été observée dans des garderies à la suite d'une exposition naturelle, alors qu'une infection par un sérotype G donné a réduit le risque de réinfection symptomatique par un autre sérotype. Cependant, on n'a pas pu déterminer si cette protection était attribuable à un sérotype P commun^{56;102}. Au Mexique, où plusieurs sérotypes sont en circulation durant la même saison, une seule infection grave est survenue chez la plupart des enfants, évoquant une protection contre les autres sérotypes¹⁰¹.

Les corrélats immunitaires de la protection contre l'infection à RV et ses symptômes ne sont pas parfaitement compris. Les anticorps sériques et muqueux sont probablement associés à la protection. L'immunité tissulaire intestinale médiée par l'IgA est considérée comme essentielle, mais l'absence d'affections graves durant les premiers mois de la vie porte à croire que le transfert passif d'anticorps sériques maternels joue aussi un rôle important, peut-être par transsudation intestinale²⁰. Dans certaines études, les anticorps sériques contre les protéines G et P ont été associés à une forme de protection; toutefois, dans d'autres études, y compris des études sur des vaccins, l'association entre les anticorps sériques et la protection était faible¹⁰³. L'infection à RV initiale provoque la production d'anticorps séroneutralisants principalement homotypiques dirigés contre le virus; les infections ultérieures déclenchent une réponse hétérotypique plus générale^{104;105}. Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire est moins clair, mais il est probablement lié à la fois au rétablissement de l'infection et à la protection contre les affections ultérieures^{106;107}.

Tant que les mécanismes de l'immunité ne seront pas mieux définis, les essais sur le terrain resteront la seule manière de vérifier l'efficacité des vaccins²⁰.

Réponse immunitaire induite par la vaccination : Rotateq^{MC} a été évalué dans le cadre de trois essais cliniques de phase III ayant pour but d'établir l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de la formulation finale. Les essais ont porté en tout sur 71 799 nourrissons, qui ont été traités par au moins une dose de Rotateq^{MC} ou d'un placebo¹⁰⁸. Dans les essais, on a administré trois doses de Rotateq^{MC} par voie orale à des nourrissons à compter de l'âge de 6 à 12 semaines, avec un intervalle de 4 à 10 semaines entre chaque dose. La troisième dose était administrée au plus tard à l'âge de 32 semaines. Il n'y avait aucune restriction liée à l'allaitement ni à l'administration d'autres vaccins homologués pour enfants, à l'exception du vaccin antipoliomyélitique. Les trois essais en question étaient :

- Protocole 006 – essai REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial) – cet essai clinique à grande échelle portait sur environ 70 000 nourrissons de 11 pays différents, les États-Unis et la Finlande comptant pour environ 80 % de tous les sujets recrutés^{1:109}. Cet essai visait à évaluer l'innocuité de Rotateq^{MC} sur le plan de l'intussusception, étant donné que cette affection était survenue chez 1/10 000 des patients ayant reçu Rotashield^{MC}, de même que la réduction des effets sur la santé nécessitant des soins liés au traitement. L'essai englobait de nombreuses sous-études. La sous-étude détaillée sur l'innocuité visait à évaluer l'innocuité du vaccin en regard de l'ensemble des effets indésirables. La sous-étude sur l'efficacité clinique visait à évaluer l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin contre toutes les formes de gastroentérite à RV, l'effet du traitement sur le nombre de consultations dans les cabinets de médecin pour une affection à RV et, enfin, les réponses des anticorps aux vaccins systématiques administrés durant l'enfance en concomitance avec Rotateq^{MC}.
- Protocole 007 (étude de confirmation de la dose) – cet essai mené auprès de 1 310 sujets vaccinés visait à confirmer l'efficacité à la péremption de la formulation définitive de Rotateq^{MC} en instance d'homologation. On a évalué l'efficacité du vaccin contre les affections à RV causées par les sérotypes G1, G2, G3 et G4 durant la première saison des infections à RV suivant la vaccination de même que son efficacité à la fin de la période de conservation de 24 mois^{89:108}.
- Protocole 009 (évaluation de la constance des lots) – cette étude, qui portait sur 793 sujets vaccinés, visait à évaluer la constance du procédé de fabrication de Rotateq^{MC}. On

a évalué les réponses immunologiques induites par trois lots fabriqués. Les concentrations sériques d'anticorps IgA anti-RV et les titres d'anticorps séroneutralisants dirigés contre les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1[8] de RV ont été mesurés^{5:108}.

Dans l'essai REST, on a effectué des prélèvements de sérum avant la vaccination et environ 2 semaines après la troisième dose. La séroconversion a été définie comme une augmentation par un facteur de 3 de la concentration d'anticorps par rapport au premier prélèvement. Les taux de séroconversion des anticorps séroneutralisants contre les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1[8] étaient considérablement plus élevés chez les sujets ayant reçu le vaccin que chez ceux ayant reçu un placebo (23-76 % vs 0-8 %, d'après les données d'un diagramme à barres); les valeurs p n'ont pas été précisées¹¹⁰. Le taux de séroconversion des anticorps IgA anti-RV était de 95 % (IC à 95 % : 91,2-97,8) chez les 189 sujets ayant reçu le vaccin, comparativement à 14,3 % (IC à 95 % : 9,3-20,7) chez les 161 sujets ayant reçu un placebo¹⁰⁹.

Dans le protocole 007, le taux de séroconversion des anticorps séroneutralisants chez les sujets ayant reçu le vaccin était de 57 % contre G1, 40 % contre G4, 15 % contre G2 et 9 % contre G3. On a observé une augmentation par un facteur d'au moins 3 de la concentration sérique des anticorps IgA anti-RV chez 96 % des sujets vaccinés⁸⁹.

2.6 Immunogénicité dans différents groupes

Aucune donnée n'a été trouvée concernant l'immunogénicité dans différentes populations.

2.7 Efficacité du vaccin à court et à long terme, y compris réduction des risques de maladie et de décès

Première saison : Des données de grande qualité appuient l'efficacité sur un an de 86 % (IC à 95 % : 74-93 %) contre les consultations de médecins, de 94% (IC à 95 % : 89-97 %) contre les visites à la salle d'urgence et de 96 % (IC à 95 % : 91-98 %) contre les admissions à l'hôpital pour la diarrhée à RV (tableau 6)¹⁰⁹. La réduction combinée des hospitalisations et des visites à la salle d'urgence était de 94,5 % (IC à 95 % : 91,2-96,6 %). On a également noté une réduction de 58,9 % (IC à 95 % : 51,7-65,0 %) du nombre d'hospitalisations pour la diarrhée, toutes causes confondues, à la suite de l'administration d'une dose. Chez les parents/tuteurs des 68 038 nourrissons à l'étude, le nombre de jours d'absence du travail a été réduit de 86,6 % (IC à 95 % : 78,0-91,9 %)¹⁰⁹.

Tableau 6. Efficacité de Rotateq^{MC} dans la réduction des hospitalisations, des visites à la salle d'urgence et des autres contacts avec le système de santé pour la diarrhée à rotavirus confirmée en laboratoire.

Type de contact avec le système de santé	Rotateq ^{MC}	Placebo	% réduction (IC à 95 %)
Paramètres combinés (hospitalisations et visites à la salle d'urgence)*	20	369	94,5 (91,2-96,9)
Hospitalisations	6	144	95,8 (90,5-98,2)
Visites à la salle d'urgence	14	255	93,7 (88,8-96,5)
Consultations non urgentes**	13	98	86,0 (73,9-92,5)

*n = 68 038 nourrissons traités (34 035 avec le vaccin, 34 003 avec un placebo)

**Données tirées d'une sous-étude, où n = 5 673 nourrissons traités (2 834 avec le vaccin, 2 839 avec un placebo)

Le vaccin Rotateq^{MC} a conféré une protection contre les sérotypes de RV en circulation. Le tableau 7 présente l'efficacité selon le sérotype G. Comme la vaste majorité des souches à l'étude appartenaient au sérotype G1, les intervalles de confiance se rapportant aux affections de toute intensité dues aux

sérotypes G2-9 sont très grands, particulièrement ce qui concerne G2. Dans l'étude 007, plus petite, deux des trois infections dues au sérotype G3 sont survenues chez des sujets ayant reçu le vaccin.

Tableau 7. Réduction du nombre d'hospitalisations et de visites à la salle d'urgence dans la population traitée conformément au protocole de l'essai à grande échelle, selon le sérotype G identifié dans les selles des sujets^{109*}.

Sérotype	Nombre de cas de gastroentérite à RV		Pourcentage d'efficacité (IC à 95 %)
	Groupe ayant reçu le vaccin (n = 34 035)	Groupe ayant reçu un placebo (n = 34 003)	
G1	16	328	95,1 (91,6-97,1)
G2	1	8	87,6 (<0-98,5)
G3	1	15	93,4 (49,4-99,1)
G4	2	18	89,1 (52,0-97,5)
G9	0	13	100,0 (67,4-100,0)
G12	0	1	100,0 (<0-100,0)

*Le nombre de sujets de chaque groupe correspond au nombre ayant reçu au moins une dose. Certains sujets ont souffert de plus d'un épisode de gastroentérite.

Dans la sous-étude sur l'efficacité clinique, menée auprès de 4 512 sujets (2 207 ayant reçu le vaccin et 2 305, un placebo), la gastroentérite grave a été définie comme un score de >16 points à l'échelle de 24 points de Clark¹¹¹, qui mesure la durée et l'intensité de la fièvre, des vomissements, des diarrhées et des changements comportementaux. L'efficacité du vaccin s'est établie à 98,0 % (IC à 95 % : 88,3-100 %) contre les affections graves dues aux sérotypes G1 à G4 et à 74,0 % (IC

à 95 % : 66,8-79,9 %) contre les affections de toute intensité. Le score moyen de gravité de la maladie était de 9,1 (intervalle : 1-17) chez les sujets ayant reçu le vaccin, comparativement à 12,9 (2-21) chez les sujets ayant reçu un placebo. Dans l'étude 007⁸⁹, l'efficacité contre les affections à RV graves et de toute intensité était de 100 % (IC à 95 % : 13-100 %) et de 72,5 % (IC à 95 % : 50,6-85,6 %), respectivement, chez 1 312 nourrissons.

Tableau 8. Efficacité clinique contre les gastroentérites à rotavirus de toute intensité dans la population traitée conformément au protocole de la sous-étude sur l'efficacité clinique, selon le sérotype G identifié dans les selles des sujets^{109*}.

Sérotype	Nombre de cas de gastroentérite à RV		Pourcentage d'efficacité (IC à 95 %)
	Groupe ayant reçu le vaccin (n = 2 834)	Groupe ayant reçu un placebo (n = 2 839)	
G1	72	286	74,9 (67,3-80,9)
G2	6	17	63,4 (2,6-88,2)
G3	1	6	82,7 (<0-99,6)
G4	3	6	48,1 (<0-91,6)
G9	1	3	65,4 (<0-99,3)

L'efficacité de Rotateq^{MC} a été évaluée auprès d'un sous-ensemble de 204 nourrissons prématurés qui étaient suivis relativement à une gastroentérite. L'efficacité dans le sous-ensemble des 153 nourrissons prématurés évaluables était généralement semblable à celle dans l'ensemble de la population, se situant à 70 % (IC à 95 % : -15-95 %), mais l'intervalle de confiance contenait la valeur zéro en raison de la petite taille de l'échantillon^{1,5}.

Deuxième saison : L'efficacité après deux ans était quelque peu plus faible : dans un sous-ensemble de 4 451 sujets (2 173 ayant reçu le vaccin, 2 278 ayant reçu un placebo), l'efficacité contre les gastroentérites à RV graves et de toute intensité était de 88 % (IC à 95 % : 49,4-98,7 %) et de 62,6 % (IC à 95 % : 44,3-75,4 %), respectivement¹⁰⁹. L'efficacité de Rotateq^{MC} dans la prévention des cas durant la deuxième saison seulement était de 62,6 % (IC à 95 % : 44,3-75,4 %)⁵.

Troisième saison : On a recueilli des données supplémentaires sur ~21 000 nourrissons de l'essai REST dans le cadre d'une étude de prolongation finlandaise afin de pouvoir analyser des données sur l'efficacité durant la troisième saison¹¹². En général, Rotateq^{MC} a considérablement réduit le nombre d'hospitalisations et de visites à la salle d'urgence pendant jusqu'à trois ans, indépendamment du sérotype. Contrairement à l'essai REST seul (tableau 7), l'étude de prolongation a permis d'établir une efficacité statistiquement significative contre le sérotype G2.

Efficacité d'une série partielle : Rotateq^{MC} a été approuvé pour être administré en trois doses. Les données sur l'efficacité d'une série vaccinale de moins de trois doses sont limitées. Dans une très petite étude portant sur moins de 100 enfants, on a estimé la réduction des hospitalisations dues au RV après 1, 2 et 3 doses à 29 % (<0-73,3), 80 % (8,5-95,8) et 95 % (91,5-96,5), respectivement¹¹³. Dans l'essai REST, la réduction de 59 % de la diarrhée, toutes causes confondues, observée avec une seule dose pourrait s'expliquer par des différences en ce qui concerne le moment et le lieu où l'étude a été menée¹⁰⁹.

2.8 Effet du vaccin sur la transmission des organismes visés et apparentés

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de Rotateq^{MC} sur la circulation du RV ni sur le risque de nouveaux virus réassortis. Il est possible que des variantes virales échappent à l'immunité conférée par le vaccin^{8,55} ou encore que des souches réassorties ayant des propriétés virulentes particulières émergent à la suite d'infections concomitantes à RV, particulièrement dans les régions du monde où les expositions sont plus fréquentes^{8,13}. Rien ne démontre que le virus vaccinal peut redevenir virulent, mais même si c'était le cas, une affection extra-intestinale serait peu susceptible de survenir⁵⁶.

Certaines données indiquent l'existence d'une excrétion fécale du virus vaccinal par les nourrissons après la première dose, mais on n'a pas effectué d'études sur la transmission ni vérifié les symptômes présents dans les ménages; par conséquent, les répercussions potentielles de cette observation sont inconnues. L'excrétion fécale 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'électrophorotypage de l'ARN d'un seul échantillon de selles au cours des 4 à 6 jours suivant chaque vaccination. L'excrétion fécale a été observée chez 12,7 % des sujets après l'administration de la première dose; aucune excrétion n'a été notée après les deuxième et troisième doses¹⁰⁹. Dans l'étude 007, plus petite, un seul échantillon s'est avéré positif pour la souche vaccinale après la première dose⁸⁹. Selon d'autres données fournies par le fabricant, chez l'ensemble des enfants ayant présenté un échantillon de selles positif pour l'antigène anti-RV à tout moment de l'étude, le virus vaccinal a été excrété par 8,9 % des sujets (IC à 95 % : 6,2-12,3 %) après la première dose, aucun des sujets (IC à 95 % : 0-1,5 %) après la deuxième dose et 0,3 % des sujets (IC à 95 % : <0,1-1,4 %) après la troisième dose⁸. L'excrétion est survenue 1 à 15 jours après l'administration de la dose.

2.9 Efficacité à court et à long terme dans la population

Des données approfondies sont nécessaires au sujet de l'effet de l'immunisation des nourrissons par Rotateq^{MC} sur l'incidence du rotavirus dans le reste de la population. L'effet de Rotateq^{MC} sur la transmission familiale du rotavirus n'a pas été évalué directement dans l'essai REST, et le rôle de l'immunité collective est indéterminé. Comme les affections plus légères n'ont pas été éliminées, la circulation des sérotypes et les affections connexes devraient continuer dans une certaine mesure.

Des signes d'immunité collective ont été notés par un important laboratoire national de référence des États-Unis à la suite de l'homologation du vaccin Rotateq^{MC}¹¹⁴.

2.10 Innocuité : taux et gravité des effets indésirables, contre-indications, précautions

À la lumière de la morbidité relativement faible et du risque très peu élevé de mortalité associés à l'infection naturelle à RV au Canada et du retrait antérieur d'un vaccin à souches réassorties de virus humain-animal en raison du risque d'intussusception, on a accordé une très grande attention à l'innocuité de Rotateq^{MC}. Tout nouveau vaccin anti-RV doit clairement poser moins de risques que l'infection naturelle, comme c'est le cas pour les vaccins actuels et les affections qu'ils préviennent.

Tel que mentionné précédemment, le vaste essai REST visait principalement à évaluer l'innocuité du vaccin sur le plan des intussusceptions. Des sous-études nichées ont décrit en détail les effets secondaires observés. Au moins 60 000 sujets étaient nécessaires pour vérifier l'hypothèse principale selon laquelle le nombre de cas d'intussusception n'augmenterait pas dans les 42 jours suivant l'administration de la dose. En bout de ligne, 70 301 sujets ont été recrutés et la base de données cliniques contient de l'information sur 69 274 d'entre eux. Au total, 68 038 (98,2 %) des sujets ont reçu au moins une dose et 67 756 (99,6 %) d'entre eux ont été suivis pendant 42 jours. Des 69 274 sujets sur lesquels on possède des données, 56 310 (81,3 %) ont été suivis pendant un an après la première dose¹⁰⁹.

Intussusception :

Une analyse exhaustive des intussusceptions causées par Rotashield^{MC}, un vaccin quadrivalent à souches réassorties de virus rhésus-humain, a déjà été publiée¹¹⁵. On a demandé aux fabricants de la prochaine génération de vaccins de limiter l'administration de la première dose du vaccin aux enfants de moins de 90 jours et de mener des essais d'innocuité à grande échelle pour assurer une plus grande innocuité qu'avec Rotashield^{MC}²⁰. En résumé, en 1998, un vaccin rhésus tétravalent anti-RV, Rotashield^{MC} (Wyeth-Lederle Vaccines)¹⁰⁵, a été recommandé aux États-Unis pour la vaccination systématique des nourrissons selon un schéma de trois doses, aux âges

de 2, 4, et 6 mois¹¹⁶. Dans les 9 mois suivant l'homologation, après que plus de 600 000 enfants eurent reçu de 1 à 3 doses, 15 enfants ont présenté une intussusception au cours des 2 semaines suivant l'administration du vaccin²⁰. Rotashield^{MC} a été retiré du marché américain moins de 1 an après son introduction en raison de son association avec l'intussusception¹¹⁷. Au moment du retrait, Rotashield^{MC} n'avait pas encore été introduit dans d'autres programmes de vaccination nationaux dans le monde, et il n'avait pas fait l'objet d'autres essais ou utilisations dans d'autres pays.

Le risque d'intussusception était à son plus haut (augmentation de >20 fois) dans les 3 à 14 jours suivant l'administration de la dose, plus particulièrement dans les 3 à 7 jours après la première dose de Rotashield^{MC}¹¹⁸; une augmentation plus faible (environ 5 fois) du risque a été notée dans les 3 à 14 jours suivant la deuxième dose¹. Dans l'ensemble, le risque associé à la première dose de Rotashield^{MC} a été estimé à environ 1 cas pour 10 000 enfants immunisés¹¹⁵. La fréquence plus élevée des intussusceptions chez les nourrissons noirs et hispaniques à la suite de l'immunisation par Rotashield^{MC} a été corrélée avec le statut socioéconomique. L'utilisation de préparations pour nourrissons et l'introduction récente d'aliments solides ont été reconnus comme contribuant au risque d'intussusception à la suite de l'administration du vaccin Rotashield^{MC}¹¹⁸. On a indiqué que, pour établir l'innocuité du vaccin, d'autres études seraient nécessaires sur l'innocuité des vaccins anti-RV à souches réassorties de virus humain-animal auprès de populations ayant différents taux de référence d'intussusception, notamment les populations vietnamiennes (groupe présentant des taux élevés)¹¹⁹.

La recherche d'un mécanisme pathogénique se poursuit¹²⁰. Des études récentes ont exclu la possibilité que l'infection naturelle à RV puisse causer des intussusceptions et donné à penser que les adénovirus non entériques de type C pourraient intervenir dans au moins certains cas d'intussusception¹¹⁹. Des chercheurs ont réévalué les données concernant Rotashield^{MC} et évoqué la possibilité que le risque d'intussusception était lié à l'âge; selon eux, le nombre absolu de cas d'intussusception et, probablement, le risque relatif d'intussusception associé à la première dose du vaccin Rotashield^{MC} augmentaient en fonction de l'âge au moment de la vaccination et présentaient une corrélation avec la réception de la première dose après l'âge de trois mois^{121;122}. Cependant, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) de l'OMS a aussi examiné toutes les données publiées et conclu que le risque d'intussusception associé à Rotashield^{MC} était élevé chez les nourrissons vaccinés après l'âge de 60 jours et que les données ne permettaient pas d'établir que l'utilisation de Rotashield^{MC} chez des nourrissons de <60 jours était associée à un risque plus faible¹²³. Le GACVS a néanmoins précisé que l'existence potentielle d'un risque d'intussusception lié à l'âge devrait être prise en compte dans les évaluations ultérieures de vaccins anti-RV.

Selon des données de surveillance après l'homologation, Rotashield^{MC} était aussi associé, en plus des intussusceptions, à une variété d'autres symptômes gastro-intestinaux, notamment la gastroentérite et des selles sanguinolentes¹²⁴.

On a établi plusieurs différences entre la souche mère du virus bovin WC3 (génotype G6P7) de Rotateq^{MC} et la souche rhésus (génotype G3P5B) de Rotashield^{MC}⁸. Plus précisément :

Plus précisément :

1. Dans un modèle de souris, le RV simien, mais non bovin, a augmenté le nombre de cas d'intussusception (résumé seulement)¹¹⁵.
2. Le RV simien, mais non bovin, s'est reproduit dans les plaques de Peyer, ce qui indique qu'un facteur biologique intervient dans les intussusceptions¹²⁵.
3. Le RV simien, mais non bovin, s'est propagé jusque dans le foie des souris inoculées¹²⁶.

Tel qu'indiqué ci-dessous, le profil de réactogénicité de Rotateq^{MC} était plus favorable que celui de Rotashield^{MC}.

Le risque d'intussusception a été évalué chez 71 725 sujets recrutés dans les essais d'efficacité de phase III de Rotateq^{MC}. Dans l'essai REST, on a communiqué avec les parents/tuteurs de tous les sujets, par téléphone ou par une visite à domicile, environ 7, 14 et 42 jours après chaque vaccination et, par la suite, toutes les 6 semaines jusqu'à un an après la première dose¹⁰⁹. On a posé aux parents des questions sur tous les effets indésirables graves susceptibles de survenir chez les enfants recrutés, y compris l'intussusception. Chaque cas d'intussusception reconnu par les chercheurs a été transmis à un comité

d'examen à l'aveugle, puis à un comité d'évaluation de l'innocuité non à l'aveugle, pour déterminer si l'essai REST devrait continuer⁸. Les cas potentiels d'intussusception ont été examinés selon une définition de cas établie à l'avance (pas celle de Brighton) qui comportait des critères radiologiques, chirurgicaux et autopsiques. En ce qui concerne le paramètre prédéfini 42 jours après la vaccination, six cas d'intussusception ont été déclarés dans le groupe traité par Rotateq^{MC} contre cinq dans le groupe témoin (risque relatif ajusté pour la multiplicité = 1,6; IC à 95 % : 0,4-6,4) (tableau 9)⁵. Ce paramètre a permis d'établir le risque d'intussusception à 1:4 934 chez les sujets ayant reçu le vaccin contre 1:5 971 chez les sujets ayant reçu un placebo⁵⁶. Parmi les six cas signalés dans le groupe traité par le vaccin, aucun n'est survenu dans les 42 jours suivant la première dose, un est survenu dans les 7 jours suivant la deuxième dose et trois se sont produits dans les 15 à 42 jours suivant la deuxième dose. Les deux autres cas se sont déclarés dans les 15 à 42 jours suivant la troisième dose. Quant aux cinq cas observés dans le groupe témoin, un est survenu dans les 15 à 42 jours suivant la première dose, un, dans les 15 à 42 jours suivant la deuxième dose, un autre, dans les 8 à 14 jours suivant la troisième dose et les deux autres, dans les 15 à 42 jours suivant la troisième dose.

Pendant la période de suivi de 1 an suivant l'administration de la première dose, 13 cas d'intussusception ont été signalés dans le groupe traité par Rotateq^{MC} contre 15 dans le groupe témoin (risque relatif ajusté pour la multiplicité = 0,9; IC à 95 % : 0,4-1,9). Après la période de suivi de l'innocuité de 1 an, quatre cas d'intussusception ont été signalés chez les enfants qui avaient reçu un placebo durant l'essai.

Tableau 9. Cas confirmés d'intussusception chez les sujets ayant reçu Rotateq^{MC} comparativement aux sujets ayant reçu un placebo dans le cadre de l'essai REST.

	Rotateq ^{MC} (n = 34 837)	Placebo (n = 34 788)	Risque relatif (IC à 95 %)
Cas confirmés d'intussusception dans les 42 jours suivant toute dose	6	5	1,6 (0,4-6,4)
Cas confirmés d'intussusception dans les 365 jours suivant la première dose	13	15	0,9 (0,4-1,9)

Hématochésie :

Dans l'essai REST, la hématochésie s'est avérée un effet secondaire chez 0,6 % des sujets tant dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin et un effet secondaire grave chez <0,1 % des sujets dans les deux groupes⁵. Parmi les cas d'intussusception écartés, aucune différence significative n'est ressortie entre les 10 cas de hématochésie du groupe vacciné et les 3 cas du groupe témoin¹⁰⁹.

Crise convulsive :

Le tableau 10 (monographie de produit) présente tous les cas de crise convulsive signalés dans le cadre des essais de phase III portant sur Rotateq^{MC} (en fonction du groupe de vaccination et du temps écoulé depuis la dernière dose)⁵. Ces données sont tirées de la base de données complètes sur l'innocuité des trois essais de phase III; par conséquent, le dénominateur est 71 686 (nombre de sujets ayant fait l'objet d'un suivi à l'égard de l'innocuité). Les effets secondaires définis comme des « crises

convulsives », qui sont présentés en fonction du temps écoulé (en jours) depuis l'administration de toute dose dans les essais de phase III portant sur Rotateq^{MC}, reprennent la terminologie du *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* concernant les crises convulsives, les convulsions fébriles, les convulsions partielles, les crises épileptiques et les spasmes

infantiles. Le tableau ci-dessous englobe les crises convulsives graves (en l'occurrence, qui ont nécessité une hospitalisation) et non graves (communication personnelle, téléconférence, 25 janvier 2007, Michelle Goveia, directrice médicale, Vaccins, Merck).

Tableau 10. Cas de crise convulsive signalés en fonction de l'intervalle en jours depuis l'administration de toute dose dans les essais de phase III portant sur Rotateq^{MC}.

Intervalle (jours)	1-7	1-14	1-42
Rotateq ^{MC}	10	15	33
Placebo	5	8	24

On a signalé 27 et 18 cas de crise convulsive grave dans le groupe vacciné et le groupe témoin, respectivement. Des crises convulsives définies comme des effets secondaires graves se sont donc produites chez <0,1 % (27/36 150) des sujets ayant reçu le vaccin (V) et <0,1 % (18/35 536) des sujets ayant reçu un placebo (P) (différence non significative). Les cas de crise convulsive ont été classés comme suit : crise convulsive (V = 16; P = 8); crise épileptique (V = 4; P = 2); convulsions fébriles (V = 5; P = 5); spasmes infantiles (V = 1; P = 3); crise partielle (V = 1; P = 0) (communication personnelle, téléconférence, 25 janvier 2007, Michelle Goveia, directrice médicale, Vaccins, Merck).

Effets secondaires graves :

Les effets secondaires graves (ESG) ont été évalués chez 71 725 nourrissons recrutés dans les essais de phase III. Le taux d'ESG était de 2,4 % et 2,6 % chez les sujets ayant reçu Rotateq^{MC} et un placebo, respectivement; cette différence n'est pas significative. Le tableau 11 présente les ESG les plus fortement associés à l'abandon de l'immunisation dans les essais de phase III. Aucune différence statistiquement significative n'est ressortie à ce chapitre entre le groupe vacciné et le groupe témoin (communication personnelle, téléconférence, 25 janvier 2007, Michelle Goveia, directrice médicale, Vaccins, Merck).

Tableau 11. Principaux ESG ayant mené à l'abandon du traitement dans les essais de phase III.

	Rotateq ^{MC} (n = 36 356)	Placebo (n = 35 750)
Gastroentérite	4	9
MSN	7	7
Hernie inguinale	6	7
Bronchiolite	5	7
Crise convulsive	6	2
Vomissements	3	0
Pyrexie	2	2

Décès :

Parmi les 71 725 nourrissons recrutés dans les essais de phase III, aucune différence significative n'est ressortie entre le groupe vacciné et le groupe témoin sur le plan des taux de décès. On a recensé 25 décès dans le groupe traité par Rotateq^{MC} (<0,1 %) et 27 décès (<0,1 %) dans le groupe témoin. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination par les évaluateurs à l'aveugle^{5;109}.

Un décès découlant d'une septicémie postopératoire (pour une intussusception) est survenu chez un sujet ayant reçu le vaccin. L'intussusception s'est produite 98 jours après la troisième dose

et était sans rapport avec celle-ci. Ce cas met en évidence la gravité potentielle des intussusceptions¹⁰⁹.

La cause de décès la plus courante (17/52 décès) était la MSN. Les cas de MSN étaient répartis également entre les sujets ayant reçu Rotateq^{MC} et un placebo (n = 8 et n = 9, respectivement)¹.

Autres effets secondaires :

D'autres effets secondaires potentiels (p. ex., fièvre, diarrhée, vomissements) ont été évalués dans un sous-ensemble de 11 722 nourrissons. On a demandé aux parents/tuteurs de ces nourrissons de noter dans un bulletin de vaccination tout autre événe-

ment survenu pendant les 42 jours suivant chaque dose. Au total, 47,0 % des nourrissons ayant reçu Rotateq^{MC} ont vécu un effet secondaire lié à la vaccination, contre 45,8 % des nourrissons ayant reçu un placebo. La fréquence de certains symptômes chez les sujets ayant reçu le vaccin était faible, mais plus élevée de façon significative que chez les sujets ayant reçu un placebo, notamment de 1 % (15 % vs 14 %) en ce qui concerne les vomissements et de 3 % (24 % vs 21 %) en ce qui concerne la diarrhée^{1:8}. Aucun de ces cas n'était grave⁸. L'incidence des épisodes déclarés de fièvre était semblable entre les sujets ayant reçu Rotateq^{MC} et ceux ayant reçu un placebo (43 % vs 43 %)¹, de sorte que Rotateq^{MC} est considéré comme ayant une faible réactogénicité comparativement à Rotashield^{MC}. Les effets secondaires non provoqués dont la fréquence était plus élevée de façon significative chez les sujets vaccinés étaient les suivants : rhinopharyngite (différence de 1 %; 7 % vs 6 %), otite moyenne (différence de 2 %; 15 % vs 13 %) et bronchospasme (différence de 0,4 %; 1,1 % vs 0,7 %)^{1:8}. Aucun des cas de bronchospasme n'était grave sur le plan clinique⁸.

Dans les 7 jours suivant la vaccination, les sujets vaccinés ont présenté des taux faibles, mais plus élevés de façon significative, de diarrhée; la différence s'est établie à 1 % après la première dose (10 % vs 9 %), à 3 % après la deuxième dose (9 % vs 6 %) et à 3 % après toute dose (18 % vs 15 %). De même, les sujets ayant reçu le vaccin ont présenté des taux faibles, mais plus élevés de façon significative, de vomissements; la différence était de 2 % après la première dose (7 % vs 5 %) et de 2 % après toute dose (12 % et 10 %). Cependant, l'incidence de la fièvre et de l'irritabilité dans les 7 jours suivant la vaccination était semblable entre les sujets ayant reçu Rotateq^{MC} et les sujets ayant reçu un placebo¹. Une seule étude (007) a fait ressortir des taux plus élevés de fièvre dans

les 7 jours suivant la vaccination chez les sujets ayant reçu le vaccin (13,4 %) par rapport aux sujets ayant reçu un placebo (8,8 %); toutefois, cette étude portait sur un nombre de sujets beaucoup plus petit que l'essai REST⁸⁹. Les fièvres du jour 4, qui coïncidaient avec le pic de la réplication virale, pourrait présenter un intérêt sur le plan biologique, étant donné que la réplication virale peut être associée à des températures subfébriles dans des cas rares⁸⁹. Les cas de dermatite ont été plus nombreux parmi les sujets ayant reçu le vaccin, le risque accru de dermatite atopique ayant été évalué à 1,5 % (IC à 95 % : 0,4-3,0 %) dans l'étude 007¹⁰⁹.

Innocuité chez les nourrissons prématurés :

Le vaccin Rotateq^{MC} ou un placebo a été administré à 2 070 nourrissons prématurés (âge gestationnel de 25 à 36 semaines; âge médian de 34 semaines) selon leur âge chronologique dans le cadre de l'essai REST. On a assuré le suivi des effets secondaires graves chez tous les nourrissons prématurés et de tous les effets secondaires dans un sous-ensemble de 308 nourrissons. Il y a eu quatre décès pendant l'étude, deux parmi les sujets vaccinés (1 cas de MSN et 1 accident de voiture) et deux dans le groupe placebo (1 cas de MSN et 1 décès de cause inconnue). Aucun cas d'intussusception n'a été signalé. Des effets secondaires graves se sont produits chez 5,5 % des nourrissons vaccinés et chez 5,8 % des nourrissons ayant reçu un placebo. L'effet secondaire 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. On a demandé aux parents/tuteurs de noter la température du nourrisson ainsi que tout épisode de vomissements et de diarrhée durant la première semaine suivant la vaccination. Le tableau 12 résume la fréquence de ces effets secondaires et de l'irritabilité durant la première semaine suivant l'administration de chacune des trois doses⁵.

Tableau 12. Effets secondaires provoqués durant la première semaine suivant les première, deuxième et troisième doses chez les nourrissons prématurés.

Effet secondaire	Première dose		Deuxième dose		Troisième dose	
	Rotateq ^{MC}	Placebo	Rotateq ^{MC}	Placebo	Rotateq ^{MC}	Placebo
Fièvre*	n = 127	n = 133	n = 124	n = 121	n = 115	n = 108
	18,1 %	17,3 %	25,0 %	28,1 %	14,8 %	20,4 %
Vomissements	n = 154	n = 154	n = 137	n = 137	n = 135	n = 129
	5,8 %	7,8 %	2,9 %	2,2 %	4,4 %	4,7 %
Diarrhée	6,5 %	5,8 %	7,3 %	7,3 %	3,7 %	3,9 %
Irritabilité	3,9 %	5,2 %	2,9 %	4,4 %	8,1 %	5,4 %

*Température > 38,1 °C (100,5 °F); pour obtenir la température rectale équivalente, on a ajouté 1 °F aux températures buccales et auriculaires et 2 °F aux températures axillaires.

2.11 Interaction possible avec d'autres vaccins

Rotateq^{MC} était bien toléré et efficace lorsqu'il était administré en concomitance avec d'autres vaccins homologués pour enfants. L'efficacité de Rotateq^{MC} a été évaluée dans un sous-ensemble de nourrissons américains ayant reçu un vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B (COMVAX, Merck), un vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire (DTPa) (INFANRIX, GlaxoSmithKline), un vaccin antipoliomyélitique inactivé (IPOL, Sanofi Pasteur) et un vaccin antipneumococcique conjugué (PREVNAR, Wyeth). Rotateq^{MC} n'a eu pratiquement aucun effet sur les réponses immunitaires induites par ces vaccins. Pour les 17 antigènes à l'étude, les réponses des anticorps étaient semblables chez les sujets ayant reçu le vaccin et ceux ayant reçu un placebo, sauf une légère diminution de la réponse à l'un des trois antigènes coquelucheux (pertactine). Cette baisse n'a pas été confirmée dans une étude récente portant sur l'administration concomitante de Rotateq^{MC} et d'un vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux, d'un vaccin antipoliomyélitique inactivé et d'un vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type B¹²⁷.

Rotateq^{MC} peut donc être administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois avec les vaccins actuels contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'hépatite B ainsi que Prevnar^{MC}; rien ne démontre qu'il peut être administré avec un vaccin conjugué contre le méningocoque de type C. Rotateq^{MC} ne peut pas être administré avec un vaccin antipoliomyélitique oral, car l'interaction entre les deux n'a pas été étudiée; toutefois, cette question est sans importance pour le Canada, qui utilise seulement des vaccins antipoliomyélitiques inactivés.

2.12 Impact possible du programme de vaccination sur la résistance aux antibiotiques et aux antiviraux

Sans objet, à moins que l'utilisation d'antibiotiques ne devienne courante dans la nouvelle étude pré-implantation de IMPACT.

Analyse

Le rotavirus est un virus complexe ayant une diversité considérable de souches en circulation⁹. Facilement transmissible, il présente une faible dose infectieuse et une bonne résistance dans l'environnement^{23;128}. Ses principales manifestations cliniques consistent en des symptômes entériques à gravité variable, dont la fièvre, les vomissements et la diarrhée⁴⁴. Les affections extra-intestinales, notamment les atteintes du SNC, sont rares. Selon des publications récentes, il est possible que l'étendue des affections naturelles ait été sous estimée^{33;128}.

L'infection à RV est courante chez les enfants. Toutefois, comme il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire au Canada, les données nationales à ce sujet sont limitées. Les estimations du fardeau de l'infection à RV et de ses symptômes

sont fondées sur des études canadiennes menées auprès de certaines populations, tels que les enfants examinés dans les cabinets de médecin, les cliniques pédiatriques et les salles d'urgence ou encore admis dans des hôpitaux⁴⁴⁻⁴⁷. Le pic saisonnier du RV se produit en hiver ou au début du printemps²⁰. Plus de la moitié des hospitalisations concernent des enfants âgés de 6 à 24 mois, et presque toutes les hospitalisations dans ce groupe d'âge durant la haute saison du RV sont attribuables à ce virus⁴⁵.

Des études récentes portent à croire qu'il existe des facteurs, du moins aux États-Unis, qui pourraient permettre d'établir les enfants à traiter en priorité, par exemple la fréquentation d'une garderie, le statut socioéconomique (p. ex., assurance par Medicaid, aucune assurance-santé) et la présence dans le ménage d'un autre enfant de moins de 24 mois⁶¹. Cependant, comme ces facteurs sont communs à une grande partie de la population admissible à la vaccination contre le RV, il serait peu pratique d'établir une stratégie de vaccination ciblée en fonction de ceux-ci. Inversement, d'autres facteurs, comme le faible poids à la naissance, sont seulement présents chez une faible proportion de la population, ce qui limiterait l'impact d'une stratégie ciblée. Par conséquent, aux États-Unis, on a jugé qu'un programme universel constituait la meilleure orientation à prendre¹. Il importe de noter que la situation entourant au moins deux des facteurs ci-dessus (fréquentation d'une garderie et assurance-santé) est très différente au Canada par rapport aux États-Unis. Dans une étude prospective canadienne, le statut socioéconomique, la situation familiale 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 les hospitalisations dues au RV⁴⁵.

Des études ont révélé que le RV constitue un fardeau important pour le système de santé. Selon une étude canadienne, 1 enfant sur 62 sera hospitalisé en raison d'une infection à RV avant l'âge de 5 ans⁸⁸. Les cas de gastroentérite les plus graves chez les enfants, du point de vue du besoin/de l'utilisation du système de santé, sont généralement dus au RV.

À l'instar de l'infection naturelle, qui offre une bonne protection contre les affections symptomatiques, l'efficacité de Rotateq^{MC} sur un an était de 98 % contre les affections graves et de 74 % contre les affections de toute intensité. La réduction combinée des hospitalisations et des visites à la salle d'urgence était de 94,5 %. On a également noté une réduction de 87 % du nombre de jours d'absence du travail chez les parents/tuteurs¹⁰⁹. Certaines données sur l'efficacité peuvent seulement être obtenues dans des études suivant l'homologation. Elles comprennent notamment :

- 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.

- L'impact du calendrier d'administration par rapport à la saison (l'essai REST portant sur Rotateq^{MC} a été effectué avant la saison d'activité du RV)⁵⁶.
- Le degré de protection conféré par le vaccin la deuxième année et par la suite.
- 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 P1A.
- L'efficacité du vaccin (à déterminer par le sérotypage des souches en circulation) et l'importance relative de la réponse et de la protection immunitaires hétérotypiques et homotypiques¹²⁹.

Les leçons à tirer de l'expérience du vaccin anti-RV Rotashield^{MC} en ce qui concerne l'innocuité sont les suivantes⁵⁶ :

- Il est important d'exercer une surveillance après la mise en marché afin de repérer les effets secondaires très rares (c.-à-d. taux inférieur à 1/10 000).
- La rareté des cas d'intussusception associés à Rotashield^{MC} donne à penser qu'il existe un mécanisme pathogénique impliquant un hôte sensible et une stimulation intestinale par le virus simien. Cette théorie s'appuie sur la réduction du nombre de cas d'intussusception durant l'année suivant l'administration du vaccin et sur la forte réactogénéité de Rotashield^{MC}.
- Il faut établir des taux d'intussusception de référence. Les taux actuels ont été estimés à 4,59-4,76 pour 100 000 doses, d'après les observations faites dans les deux semaines suivant la vaccination¹³⁰.

Il importe de souligner que les résultats des essais cliniques de phase III portant sur Rotateq^{MC} n'ont révélé aucune agrégation de cas chez les sujets ayant reçu le vaccin, quelque soit l'intervalle depuis la dernière dose, peu importe laquelle, et qu'aucun cas confirmé d'intussusception n'a été déclaré dans les 42 jours suivant la première dose. Le risque d'intussusception publié à l'intention des pédiatres, bien que non statistiquement significatif, est de 1 pour 4 934 pour les sujets ayant reçu Rotateq^{MC} contre 1 pour 5 971 pour les sujets ayant reçu un placebo⁵⁶. Le taux de hématochésie était plus élevé chez les sujets ayant reçu le vaccin que chez les sujets ayant reçu un placebo, mais cette différence n'était pas statistiquement significative¹⁰⁹. Le taux de crise convulsive grave (c.-à-d. définie comme un effet secondaire grave) ne variait pas de façon significative entre les sujets ayant reçu le vaccin et ceux ayant reçu un placebo (communication personnelle, Merck). Rotateq^{MC} était peu réactogène : le nombre de cas de diarrhée et de vomissements était peu élevé, quoique plus significatif, chez les sujets vaccinés que chez les sujets témoins¹, mais un seul des trois essais a fait ressortir une différence sur le plan de la fièvre dans les 7 jours suivant la vaccination⁸⁹.

Justification de l'immunisation contre le RV

- Les taux d'affection à RV chez les enfants est semblable entre les pays industrialisés et les pays moins développés, ce qui indique que l'approvisionnement en eau propre et l'hygiène ont peu d'influence sur la transmission du virus; par conséquent, des améliorations au chapitre de l'assainissement de l'eau et de l'hygiène sont peu susceptibles de contribuer à la prévention des affections^{87;101;131-133}.
- Dans des études canadiennes, les caractéristiques socio-économiques et culturelles n'avaient aucune influence sur le taux d'hospitalisation due au RV⁴⁵.
- Aux États-Unis^{52;83}, les taux de morbidité due au RV restent élevés, en dépit des traitements offerts. Par exemple, le taux d'hospitalisation due à la gastroentérite chez les jeunes enfants a diminué de seulement 16 % de 1979 à 1995, malgré l'accès répandu aux solutions de réhydratation orale et les recommandations des experts en faveur de leur utilisation dans le traitement de la déshydratation par gastroentérite^{81;82}. Certaines données portent à croire que cela pourrait également être le cas au Canada, du moins en 1997-1998 dans la région de Toronto, indépendamment du fait d'avoir consulté un pédiatre antérieurement^{45;47}; des études menées au Québec⁴⁶ et une étude récente effectuée sur des patients externes un peu partout au Canada sont arrivées à la même conclusion⁴⁴. Des données plus détaillées sur le Canada sont nécessaires.
- Selon les études portant sur l'infection naturelle à RV, l'infection initiale offre une protection contre la gastroentérite grave, quoique des infections asymptomatiques et de légères affections puissent encore survenir dans l'avenir^{101;134;135}. On ne s'attend pas à ce que la vaccination en bas âge, qui reproduit la première infection naturelle chez l'enfant, prévienne toutes les affections ultérieures, mais elle devrait néanmoins prévenir la plupart des affections graves à RV et de leurs complications (p. ex., déshydratation, consultations de médecins, hospitalisations, décès).

En conclusion, Rotateq^{MC} est un vaccin efficace, particulièrement contre la gastroentérite grave à RV. Des données approfondies sont nécessaires sur l'efficacité des séries vaccinales partielles, compte tenu des plages d'âge strictes qui ont été approuvées pour l'administration des trois doses. Les essais cliniques de phase III ont montré que Rotateq^{MC} était peu réactogène et sans danger et qu'il n'était pas associé à des intussusceptions. Le rotavirus est une source d'infection fréquente chez les nourrissons canadiens; bien que la majorité des infections ne se traduisent que par une légère maladie, les gastroentérites graves à RV constituent un fardeau saisonnier important pour le système de santé.

Remerciements

Nous tenons à souligner le travail des personnes suivantes qui ont fourni de l'information ou révisé le manuscrit :

D^{re} Michelle Goveia, directrice médicale, Vaccins, Merck Frosst

M^{me} Lisa Landry, épidémiologiste principale, Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, Agence de la santé publique du Canada

D^r James Mansi, directeur, Affaires scientifiques, Merck Frosst Canada

D^r Paul Sockett, conseiller scientifique, Santé Canada

Annexe I : Cadre d'analyse sommaire de Rotateq^{MC}

Questions	Éléments	Points à considérer
Caractéristiques et fardeau de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> Maladie (agent infectieux, mode de transmission, etc.) Épidémiologie (au Canada, groupes à risque) 	<ul style="list-style-type: none"> CCNI Études IMPACT rétrospectives/prospectives Maladie non fatale, sans morbidité à long terme, seulement aigüe <i>Entre 1 enfant sur 62 et 1 enfant sur 106 seront hospitalisés en raison de la diarrhée à RV avant l'âge de 5 ans</i> Peu d'information sur les souches et leur évolution au Canada
Caractéristiques du vaccin	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité (à court et à long terme) Innocuité : à court et à long terme 	<ul style="list-style-type: none"> CCNI Études IMPACT rétrospectives/prospectives Évaluation indirecte de l'efficacité fondée sur les taux d'hospitalisation pour la diarrhée saisonnière Questions entourant l'innocuité, notamment : légère augmentation des cas d'intussusception et de hématochésie après la première dose dans les essais préalables à l'homologation; convulsions non fébriles et toute morbidité/mortalité connexe; plausibilité biologique, compte tenu de la dérivation d'une souche animale Autres remarques concernant l'innocuité : <ul style="list-style-type: none"> Généralement bien toléré Faible augmentation du risque d'intussusception, hématochésie chez 34 837 sujets vaccinés dans le cadre des essais cliniques; voir les remarques concernant le SNC ci-dessus Aucun risque accru d'autres effets secondaires graves Taux de fièvre, de vomissements et de diarrhée plus élevés de ≥ 1 % chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets témoins après chaque dose Aucun risque accru d'effets secondaires si administré en concomitance avec un vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire, un vaccin antipoliomyélitique inactivé, un vaccin contre <i>Haemophilus influenzae</i> de type B et l'hépatite B et un vaccin antipneumococcique conjugué L'administration concomitante d'autres vaccins n'a pas affecté l'immunogénicité à l'égard des antigènes, sauf la réduction de la réponse à la pertactine. La signification de cette réduction est inconnue et les données émergentes sont rassurantes. Relativement peu de souches de sérotypes autres que G1 ont été étudiées avant l'homologation Examen de l'innocuité reposant sur les vaccinations actuelles Interaction avec la pertactine et effet sur l'incidence de la coqueluche
Autres stratégies de vaccination	<ul style="list-style-type: none"> Calendriers Groupes d'âge/groupes à risque Modes d'administration (médecin, réseau de santé publique, milieu scolaire) 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessité d'établir un calendrier rigoureux pour l'administration, étant donné les plages d'âge strictes Groupe d'âge à vacciner : nourrissons âgés de 2 à 6 mois Vaccin pouvant être incorporé dans les consultations pour d'autres vaccinations à 2, 4 et 6 mois

Questions	Éléments	Points à considérer
Coûts et avantages sociaux et économiques	<ul style="list-style-type: none"> • Liés au vaccin • Liés à la maladie • Perspectives (société/individu) 	<p>Rapport coût efficacité <i>Le coût de la maladie au Canada est estimé à 46,4 millions de dollars. Le coût total du vaccin doit être <110 \$ pour ne pas engendrer de coûts supplémentaires.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le coût de l'éducation des parents et des médecins à la suite de l'introduction du vaccin anti-RV pourrait être plus élevé que prévu 1) en raison des préoccupations liées au retrait du vaccin Rotashield et 2) car le vaccin anti-RV pourrait réduire de seulement 20 % le nombre de cas de diarrhée chez les nourrissons, compte tenu des autres pathogènes diarrhéiques qui ne seront pas affectés par le vaccin. • Coût des cas de hématochéxie, examen possible des ESSI
Faisabilité et acceptabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Public • Professionnels • Politiciens 	<ul style="list-style-type: none"> • Public : les parents pourraient ne pas percevoir l'importance de la maladie • Professionnels : pourraient avoir de la difficulté à incorporer un autre vaccin dans le calendrier de vaccination déjà surchargé des nourrissons • Politiciens : devront être éduqués au sujet de l'importance de s'attaquer à la diarrhée à RV par des mesures de prévention comme l'immunisation
Capacité d'évaluer les programmes	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité du vaccin • Effets secondaires • Couverture vaccinale • Maladie 	<ul style="list-style-type: none"> • Une surveillance après l'homologation sera nécessaire pour évaluer la véritable incidence des effets secondaires graves, notamment les intussusceptions et les atteintes du SNC. Le programme IMPACT sera le meilleur système pour assurer cette surveillance. • L'efficacité du vaccin devra faire l'objet d'études spéciales pour déterminer l'effet du vaccin sur la répartition des sérotypes de rotavirus pathogènes. • Pour assurer la couverture vaccinale, il faudra établir des registres de vaccination informatisés dans l'ensemble du Canada. • L'effet du vaccin sur l'incidence de la maladie devra faire l'objet d'études de suivi dans les régions du Canada où l'épidémiologie du RV a déjà été étudiée. • Il faut améliorer les capacités d'identification par PCR de toute souche vaccinale susceptible d'intervenir dans des atteintes du SNC, des intussusceptions, des virémies importantes et des décès.
Questions de recherche	<ul style="list-style-type: none"> • Fondamentales • Intervention • Prestation du programme 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen de l'innocuité reposant sur les vaccinations actuelles • Interaction avec la pertactine et effet sur l'incidence de la coqueluche • Réversion des mutants/remplacement des sérotypes/efficacité • Degré de couverture vaccinale nécessaire pour réduire la maladie et prévenir la transmission ainsi que pour évaluer l'effet potentiel de l'immunité collective à l'échelle de la population
Autres considérations	<ul style="list-style-type: none"> • Équité • Éthique • Considérations juridiques • Considérations politiques 	<ul style="list-style-type: none"> • « Confiance envers le vaccin » et enjeu important entourant l'introduction d'un vaccin anciennement associé à des intussusceptions, affection non fatale, sans morbidité à long terme, seulement aigüe • Impact négatif sur les programmes de vaccination : une réduction de seulement 20 % des cas de diarrhée
Recommandations générales	<ul style="list-style-type: none"> • Qui devrait recevoir le vaccin? • Est ce que ce vaccin devrait être subventionné par l'État? 	<ul style="list-style-type: none"> • Questions entourant l'innocuité, particulièrement en raison de l'absence générale de morbidité à long terme et de mortalité due à l'affection naturelle • Manque de données concernant le fardeau de la maladie, les souches et l'efficacité du vaccin contre les affections dues aux sérotypes autres que G1

Annexe II : Difficultés potentielles entourant la mise en œuvre d'un programme de vaccination contre le RV

- Fardeau de la maladie
 - Les cas de décès sont rares au Canada.
 - De 1/62 à 1/106 enfant sera hospitalisé pour une courte période avant l'âge de 5 ans en raison de la diarrhée à RV.
 - Le taux d'attaque secondaire est élevé chez les contacts familiaux, mais l'infection se termine généralement en un mois sans laisser de séquelles.
 - L'efficacité du vaccin se limitera à quelques mois/années si une éclosion d'infections à RV survient.
 - L'efficacité observée dans les cabinets de médecin est de seulement 20 % contre la diarrhée.
 - L'efficacité observée dans les garderies est de seulement 20 % contre la diarrhée.
 - Il existe peu d'information sur les souches au Canada et sur le fardeau actuel de la maladie.
- Posologie
 - Les plages d'âge (6 à 32 semaines) sont strictes (et l'élargissement de la période d'administration après 32 semaines si la série vaccinale est amorcée en retard, conformément aux intervalles de l'ACIP, n'a pas été assez étudié).
- Interactions vaccinales
 - L'interaction avec la pertactine et l'effet sur la coqueluche n'ont pas été évalués en détail.
 - Il faudra surveiller l'incidence de la coqueluche après l'introduction du vaccin.
- Problèmes d'innocuité potentiels
 - Intussusception
 - Hématochésie
 - Convulsions non fébriles et risque de morbidité et de mortalité en l'absence de données
 - Plausibilité biologique d'une même dérivation d'une souche animale
- Surveillance de l'innocuité
 - Il faut surveiller activement les intussusceptions, les hématochésies et les convulsions non fébriles, ce qui s'annonce très difficile, sinon impossible, à faire au cas par cas; même une augmentation marginale du nombre de cas serait inacceptable, compte tenu de la maladie naturelle; il y a des doutes entourant la capacité d'observer les changements en raison des données sur les taux de référence
 - Il faut être en mesure de détecter par PCR les rotavirus dérivés du vaccin dans le sang, le SNC et les tissus pour évaluer la morbidité et la mortalité potentiellement liées au vaccin.
 - Dans certaines régions du Canada, y compris en Ontario, il ne sera pas possible d'effectuer une surveillance de type IMPACT, car les études IMPACT visent 12 des 16 centres de soins pédiatriques tertiaires du Canada, excluant un grand nombre des hôpitaux communautaires où les enfants sont admis.
 - Même en l'absence d'autres vaccins, l'infrastructure de la prise en charge des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) serait « taxée ».
 - Il pourrait être difficile d'évaluer les ESSI si plusieurs vaccins sont administrés en concomitance.
- L'éducation de chaque parent prendra beaucoup de temps.
 - Nécessité d'éduquer les parents au sujet de l'intussusception
 - Problèmes associés à l'ancien vaccin; suivi actif en cours

Annexe III : Qualité des preuves et fermeté des recommandations

Recommandations

Vaccination systématique à 2, 4 et 6 mois **I A**

Administration à des nourrissons allaités **I A**

Administration en concomitance avec un vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire, un vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type B, un vaccin antipoliomyélitique inactivé, un vaccin contre l'hépatite B et un vaccin conjugué antipneumococcique **I A**

Administration à des nourrissons atteints d'une affection légère **I B**

Contre-indications

Allergie grave à un composant du vaccin ou à une dose antérieure de vaccin **III B**

Mises en garde

Altération de l'immunocompétence **III I**

Affection modérée ou grave, notamment la gastroentérite aiguë **III I**

Affection gastro-intestinale chronique **III I**

Antécédents d'intussusception **III I**

Situations particulières

Nourrissons prématurés (<37 semaines) **I B**

Nourrissons vivant avec des personnes immunodéprimées **III I**

Nourrissons vivant avec des femmes enceintes **III I**

Régurgitation du vaccin **III I**

Enfants hospitalisés après la vaccination **III I**

Niveau de preuve

- I** Preuve obtenue dans le cadre d'au moins un essai aléatoire convenablement contrôlé.
- II-1** Preuve obtenue dans le cadre d'essais contrôlés bien conçus sans randomisation.
- II-2** Preuve obtenue dans le cadre d'études analytiques bien conçues de cohortes ou de cas-témoins, provenant préférablement de plus d'un centre ou d'un groupe de recherche (y compris des études d'immunogénicité).
- II-3** Preuve obtenue de comparaisons effectuées entre les moments ou les lieux avec ou sans l'intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées (telles que les résultats du traitement à la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être inclus dans cette catégorie.
- III** Opinions exprimées par des sommités et fondées sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

Fermeté des recommandations

- A** Preuves suffisantes pour recommander la mesure clinique préventive.
- B** Preuves acceptables pour recommander la mesure clinique préventive.
- C** Preuves existantes contradictoires qui ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre la mesure clinique préventive; d'autres facteurs peuvent cependant influencer sur la prise de décisions.
- D** Preuves acceptables pour déconseiller la mesure clinique préventive.
- E** Preuves suffisantes pour déconseiller la mesure clinique préventive.
- I** Preuves insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) pour formuler une recommandation; d'autres facteurs peuvent cependant influencer sur la prise de décisions.

Références

1. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-12):1-13.
2. Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;119(1):171-82.
3. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F et coll. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *The Lancet infectious diseases* 2006;5:805-12.
4. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005;23(19):2470-2476.
5. Merck Frosst Canada Ltd. Product Monograph: RotaTeq. 1-14. 2008. Quebec, Canada, Merck Frosst Canada Ltd.
6. Matson DO, O’Ryan ML, Jiang X. J et coll. Rotavirus, enteric adenovirus, calicivirus, astrovirus, and other viruses causing gastroenteritis. Washington, D.C.: ASM Press, 2000.
7. Dormitzer PR. Rotaviruses. New York, N.Y.: Churchill Livingstone, 2005.
8. Matson DO. The pentavalent rotavirus vaccine, Rotateq™. *Semin Ped Infect Dis* 2006;195-99.
9. Senecal M, Brisson M, Lebel MH et coll. G-serotype distribution of rotavirus-associated gastroenteritis in Canada: a community-based study. 2006.
10. 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.
11. Ramachandran M, Gentsch JR, Parashar UD et coll. Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States. *Journal of clinical microbiology* 1998;36(11):3223-29.
12. 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. *Journal of clinical microbiology* 2000;38(7):2784-87.
13. Unicomb LE, Podder G, Gentsch JR et coll. Evidence of high-frequency genomic reassortment of group A rotavirus strains in Bangladesh: emergence of type G9 in 1995. *Journal of clinical microbiology* 1999;37:1885-91.
14. Santos N, Lima R, Pereira C et coll. Detection of rotavirus types G8 and G10 among Brazilian children with diarrhea. *Journal of clinical microbiology* 1998;36:2727-29.
15. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Reviews in medical virology* 2005;15(1):29-56.
16. Ramachandran M, Das BK, Vij A et coll. Unusual diversity of human G and P genotypes in India. *J Clin Microb* 1996;34:436-39.
17. Rahman M, Matthijnsens J, Goegebuer T et coll. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol* 2005;33:1-6.
18. 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. *The Journal of infectious diseases* 1996;174 Suppl 1:S30-S36.
19. Banyai K, Gentsch JR, Schipp R et coll. Dominating prevalence of P[8],G1 and P[8],G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. *Journal of medical virology* 2005;76(3):414-23.
20. Glass RI, Bresee J, Jiang B et coll. Rotavirus and rotavirus vaccines. *Hot Topics in Infections and Immunity in Children* (Eds.A.Pollard, A.Finn). Springer, New York 2006.
21. Butz AM, Fosarelli P, Dick J et coll. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics* 1993;92(2):202-5.
22. Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *The Pediatric infectious disease journal* 2000;19(10):S103-S105.
23. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M et coll. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *The Journal of pediatrics* 2006;149(4):441-47.

24. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Reviews of infectious diseases* 1991;13(3):448-61.
25. Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS, et coll. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *Journal of clinical microbiology* 1988;26(8):1513-18.
26. Dennehy PH, Nelson SM, Crowley BA, et coll. Detection of rotavirus RNA in hospital air samples by polymerase chain reaction (PCR). *Pediatric Research* 1998;43:143A.
27. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS et coll. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368(9532):323-32.
28. Osborne MP, Haddon SJ, Spencer AJ et coll. An electron microscopic investigation of time-related changes in the intestine of neonatal mice infected with murine rotavirus. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1988;7:236-48.
29. Evans NAP. Gastroenteritis: new concepts of pathogenesis. *Update* 1977;15(8):699-710.
30. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal of virology* 2004;78(19):10213-20.
31. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Advances in therapy* 2005;22(5):476-87.
32. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatrics in Review* 2007;28(5):183-91.
33. Ray P, Fenaux M, Sharma S et coll. Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea. *JID* 2006;194:588-93.
34. Lynch M, Shieh WJ, Tatti K et coll. The pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular diagnostics. *Clin Infect Dis* 2003;37:1327-33.
35. Sugata K, Asano Y, Yoshikawa T et coll. Analysis of Rotavirus Antigenemia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting*; 08 October 25; 2008.
36. Fischer TK, Ashley D, Kerin T et coll. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *The Journal of infectious diseases* 2005;192(5):913-19.
37. Chiappini E, Azzari C, Moriond M et coll. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *Journal of medical virology* 2005;76:265-67.
38. Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V et coll. Rotavirus-antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet* 2003;362:1445-49.
39. Gilger MA, Matson DO, Conner ME et coll. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *The Journal of pediatrics* 1992;120:912-17.
40. Fenaux M, Cuadras MA, Feng N et coll. Extraintestinal spread and replication of a homologous EC rotavirus strain and a heterologous rhesus rotavirus in BALB/c mice. *Journal of virology* 2006;80:5219-32.
41. Crawford SE, Pate DG, Cheng E et coll. Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model. *Journal of virology* 2006;(80):4820-4832.
42. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis* 2002;34(10):1351-61.
43. Ward RL, Knowlton DR, Zito ET et coll. Serologic correlates of immunity in a tetravalent rhesus reassortant vaccine trial. *The Journal of infectious diseases* 1997;176:570-577.
44. Senecal M, Brisson M, Lebel MH et coll. Severity, Healthcare resource use and work loss related to rotavirus gastroenteritis: a prospective study in community practice. *Canadian Public Health Association, Vancouver, May 28-31, 2006* 2006.
45. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M et coll. Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: a prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. *The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Archives of Pediatric Adolescent Medicine* 2000;154(578-85).
46. Rivest P, Proulx M, Lonergan G et coll. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004;22(15-16):2013-17.
47. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. *The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Archives of Pediatric Adolescent Medicine* 2000;154(586-93).
48. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS et coll. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging infectious diseases* 2006;12:304-6.

49. Buigues RP. Hospitalizations for diarrhea Quebec children from 1985-1998: Estimates of rotavirus-associated diarrhea. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 2002;13(4):239-44.
50. Jin S, Kilgore PE, Holman RC et coll. Trends in hospitalizations for diarrhea in United States children from 1979 through 1992: estimates of the morbidity associated with rotavirus. *The Pediatric infectious disease journal* 1996;15(5):397-404.
51. Waters V, Ford-Jones EL, Petric M et coll. Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. *The Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization Study Group. The Pediatric infectious disease journal* 2000;19(9):843-48.
52. Charles MD, Holman RC, Curns AT et coll. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *The Pediatric infectious disease journal* 2006;25(6):489-93.
53. LeBaron CW, Lew J, Glass RI et coll. Annual rotavirus epidemic patterns in North America: results of a five-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico and the United States. *Jama* 1990;264:983-88.
54. Torok TJ, Kilgore PE, Clarke MJ et coll. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. *National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System Collaborating Laboratories. The Pediatric infectious disease journal* 1997;16(10):941-46.
55. Matson DO, Estes MK. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *The Journal of infectious diseases* 1990;162(3):598-604.
56. O’Ryan M, Matson DO. New rotavirus vaccines: renewed optimism. *The Journal of pediatrics* 2006;49:448-51.
57. O’Ryan ML, Matson DO, Estes MK et coll. Anti-rotavirus G type-specific and isotype-specific antibodies in children with natural rotavirus infections. *The Journal of infectious diseases* 1994;169(3):504-11.
58. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK et coll. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999;103(1):E3.
59. Musher DM, Musher BL. Contagious acute gastrointestinal infections. *The New England journal of medicine* 2004;351(23):2417-27.
60. Wenman WM, Hinde D, Feltham S et coll. Rotavirus infection in adults. Results of a prospective family study. *The New England journal of medicine* 1979;301(6):303-6.
61. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE et coll. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *The Pediatric infectious disease journal* 2006;25(12):1123-31.
62. Engleberg NC, Holburt EN, Barrett TJ et coll. Epidemiology of diarrhea due to rotavirus on an Indian reservation. *The Journal of infectious diseases* 1982;145:894-98.
63. Parashar UD, Kilgore PE, Holman RC et coll. Diarrheal mortality in US infants. Influence of birth weight on risk factors for death. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1998;152(1):47-51.
64. Clemens J, Rao M, Ahmed F et coll. Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: prevention or postponement? *Pediatrics* 1993;92(5):680-685.
65. Dennehy PH, Peter G. Risk factors associated with nosocomial rotavirus infection. *American journal of diseases of children (1960)* 1985;139(9):935-39.
66. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D et coll. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 2005;36(8):691-94.
67. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *The Journal of pediatrics* 1980;97(1):61-65.
68. Troussard X, Bauduer F, Gallet E et coll. Virus recovery from stools of patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1993;12(6):573-76.
69. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR. Infectious gastroenteritis in bone marrow transplant recipients. *The New England journal of medicine* 1982;306:1009-12.
70. Rayani A, Udo B, Elmukhtar H et coll. Rotavirus infections in paediatric oncology patients: a matched pairs analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007;42:81-87.
71. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R et coll. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *American journal of epidemiology* 1990;131(4):711-18.

72. Gurwith M, Wenman W, Gurwith D et coll. Diarrhea among infants and young children in Canada: a longitudinal study in three northern communities. *The Journal of infectious diseases* 1983;147(4):685-92.
73. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Reviews of infectious diseases* 1987;9(3):461-69.
74. Sandora TJ, Taveras EM, Shih MC et coll. A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home. *Pediatrics* 2005;116(3):587-94.
75. Black RE, Dykes AC, Anderson KE et coll. Handwashing to prevent diarrhea in day care centers. *American Journal of Epidemiology* 1981;113:445-51.
76. Bartlett AV, Jarvis BA, Ross V et coll. Diarrheal illness among infants and toddlers in day care centers: effects of active surveillance and staff training without subsequent monitoring. *American journal of epidemiology* 1988;127(4):808-17.
77. Pickering LK, Bartlett AV, Woodward WE. Acute infectious diarrhea among children in day care: epidemiology and control. *Reviews of infectious diseases* 1986;8:539-47.
78. Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR et coll. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9481):225-33.
79. Lecce JG, King MW, Dorsey WE. Rearing regimen producing piglet diarrhea (rotavirus) and its relevance to acute infantile diarrhea. *Science* 1978;199:766-78.
80. Shariieff W, Bhutta Z, Schauer C et coll. Micronutrients (including zinc) reduce diarrhoea in children: The Pakistan Sprinkles Diarrhoea Study. *Arch Dis Child* 2006;91(7):573-79.
81. Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *The New England journal of medicine* 1990;323(13):891-94.
82. CDC. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. *MMWR* 2003;52:RR1-16.
83. Malek MA, Curns AT, Holman RC, et coll. Diarrhea- and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2006;117(6):1887-92.
84. Cochrane, Rev DS. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. 2006;CD005506.
85. Lanata CF, Franco M. Nitazoxanide for rotavirus diarrhoea? *Lancet* 2006;368(9530):100-101.
86. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS et coll. Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings. *American journal of epidemiology* 1984;119(1):114-23.
87. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD et coll. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *The Pediatric infectious disease journal* 1987;6(2):170-176.
88. Senecal M, Quach C, Brisson M. The burden of rotavirus-associated gastroenteritis in young Canadian children: a cohort model. May 30, 2006; Vancouver, British Columbia, Canadian Public Health Association 97th Annual Conference.
89. Block SL, Vesikari T, Goveia MG et coll. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine at the End of Shelf Life. *Pediatrics* 2007;119(1):11-18.
90. Middleton PJ, Szymanski MT, Petric M. Viruses associated with acute gastroenteritis in young children. *American journal of diseases of children (1960)* 1977;131(7):733-37.
91. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD et coll. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004;363(9420):1547-50.
92. Jacobs P, Shane LG, Fassbender K et coll. Economic analysis of rotavirus-associated diarrhea in the metropolitan Toronto and Peel regions of Ontario. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 2002;13(3):167-74.
93. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F et coll. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: The REVEAL Study. *The Journal of infectious diseases* 2007;195(s1):S36-S44.
94. Senecal M, Brisson M, Lebel MH et coll. Measuring the Impact of Rotavirus Acute Gastroenteritis Episodes (MIRAGE): A prospective community-based study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2008;19(6):397-404.
95. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA et coll. Update on rotavirus vaccines. *The Pediatric infectious disease journal* 2005;24(11):947-52.

96. Heaton PM, Goveia MG, Miller JM et coll. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *The Journal of infectious diseases* 2005;192 Suppl 1:S17-S21.
97. Clark HF, Furukawa T, Bell LM et coll. Immune response of infants and children to low-passage bovine rotavirus (strain WC3). *American journal of diseases of children* (1960) 1986;140(4):350-356.
98. Goveia M, Dinubile M, Dallas M et coll. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *Pediatric Infectious Disease Journal* 27(7), 656-658. 2008.
99. Cravioto A, Reyes RE, Trujillo F et coll. Risk of diarrhea during the first year of life associated with initial and subsequent colonization by specific enteropathogens. *American journal of epidemiology* 1990;131(5):886-904.
100. Reves RR, Hossain MM, Midthun K et coll. An observational study of naturally acquired immunity to rotaviral diarrhea in a cohort of 363 Egyptian children. Calculation of risk for second episodes using age-specific person-years of observation. *American journal of epidemiology* 1989;130(5):981-88.
101. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et coll. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *The New England journal of medicine* 1996;335(14):1022-28.
102. O’Ryan ML, Matson DO, Estes MK, et coll. Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care centers in Houston. *The Journal of infectious diseases* 1990;162:810-816.
103. Ward RL, Bernstein DI. Lack of correlation between serum rotavirus antibody titers and protection following vaccination with reassortant RRV vaccines. *Vaccine* 1995;13:1226-32.
104. Green KY, Taniguchi K, Mackow ER et coll. Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody responses in adult and infant rotavirus vaccinees: implications for vaccine development. *The Journal of infectious diseases* 1990;161(4):667-79.
105. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM et coll. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *The Journal of infectious diseases* 1996;174 Suppl 1:S65-S72.
106. Offit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: the skies are clearing. *The Journal of infectious diseases* 1996;174 Suppl 1:S59-S64.
107. Ward RL. Mechanisms of protection against rotavirus in humans and mice. *The Journal of infectious diseases* 1996;174 (suppl):S51-S58.
108. Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ et coll. The integrated Phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *International Journal of Infectious Diseases* 2007;11(Supplement 2):S36-S42.
109. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et coll. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England journal of medicine* 2006;354(1):23-33.
110. Keating GM. Rotavirus Vaccine (RotaTeq™). *Pediatr Drugs* 2006;8:197-202.
111. Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH et coll. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *The Journal of pediatrics* 2004;144(2):184-90.
112. Vesikari T, Karvonen A, Allen S et coll. Serotype-specific efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine against hospitalizations and emergency department visits up to three years: the Finnish Extension Study. ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting; 08 October 25; 2008.
113. Vesikari T, Matson D, Dennehy P. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine in subjects after 1 or 2 doses in the Rotavirus Efficacy & Safety Trial (REST). 44th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America: October 12-15, 2006, Toronto, Ontario, Canada; 2007.
114. Lieberman JM, Huang X, Koski E et coll. Decline in Rotavirus Cases in the U.S. After Licensure of a Live, Oral Rotavirus Vaccine. ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting; 08 October 25; 2008.
115. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
116. CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR* 1999;48:1-20.
117. CDC. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendations. *MMWR* 1999;48:1007.

118. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et coll. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *The New England journal of medicine* 2001;344(8):564-72.
119. Bines JE, Liem NT, Justice FA et coll. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: Adenovirus implicated, but not rotavirus. *The Journal of pediatrics* 2006;149(4):452-60.
120. Lynch M, Shieh WJ, Bresee JS et coll. Intussusception after administration of the rhesus tetravalent rotavirus vaccine (Rotashield): the search for a pathogenic mechanism. *Pediatrics* 2007;117(e827):e832.
121. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception. *The Journal of infectious diseases* 2006;193(6):898.
122. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A et coll. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *The Journal of infectious diseases* 2005;192 Suppl 1:S36-S43.
123. WHO. Report of the Global Committee on Vaccine Safety. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations* 2006;2:13-20.
124. Haber P, Chen RT, Zanardi LR et coll. An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? *Pediatrics* 2004;113(4):e353-e359.
125. Moser CA, Dolfi DV, Di Vietro ML et coll. Hypertrophy, hyperplasia, and infectious virus in gut-associated lymphoid tissue of mice after oral inoculation with Simian-human or bovine-human reassortant rotavirus. *The Journal of infectious diseases* 2001;183:1108-11.
126. Uhnoo I, Riepenhoff-Talty D et coll. Extramucosal spread and development of hepatitis in immunodeficient and normal mice infected with rhesus rotavirus. *Journal of virology* 1990;64:361-68.
127. Mansi JA, Goveia M, Dallas M et coll. Evaluation of the concomitant administration of live oral pentavalent vaccine against rotavirus gastroenteritis (RotaTeq™) and pertactin-containing pertussis vaccines [Abstract P87]. 7th Canadian National Immunization Conference, December 3-6, 2006, Winnipeg, MB; 2007.
128. Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. *The New England journal of medicine* 2006;354(1):75-77.
129. Kapikian AZ, Hoshino Y. To serotype or not to serotype: that is still the question. *The Journal of infectious diseases* 2007;195:611-14.
130. Tai JH, Curns AT, Parashar UD et coll. Rotavirus vaccination and intussusception: can we decrease temporally associated background cases of intussusception by restricting the vaccination schedule? *Pediatrics* 2006;118(2):e258-e264.
131. Black RE, Lopez de Romana G, Brown KH et coll. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru. *American journal of epidemiology* 1989;129(4):785-99.
132. Simhon A, Mata L, Vives M et coll. Low endemicity and low pathogenicity of rotaviruses among rural children in Costa Rica. *The Journal of infectious diseases* 1985;152(6):1134-42.
133. Zaki AM, Dupont HL, El Alamy MA et coll. The detection of enteropathogens in acute diarrhea in a family cohort population in rural Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:1013.
134. Bhan MK, Lew JF, Sazawal S et coll. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *The Journal of infectious diseases* 1993;168(2):282-87.
135. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E et coll. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *The New England journal of medicine* 1983;309(2):72-76.