



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

## Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la vaccination contre le rotavirus

INSTITUT NATIONAL  
DE SANTÉ PUBLIQUE  
DU QUÉBEC

Québec 



# Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la vaccination contre le rotavirus

Comité sur l'immunisation du Québec

Septembre 2011

**AUTEUR**

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

**RÉDACTRICE**

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill et Institut national de santé publique du Québec

**MEMBRES ACTIFS DU CIQ**

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval et Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval et Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke et Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe Ovetchkine, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfant, Département de pédiatrie, Université McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Louis Valiquette, Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**MEMBRES LIAISON**

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec et Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Liette Duval, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux et Centre de santé et de services sociaux de Thérèse-de-Blainville

Fernand Guillemette, représentant de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux de la Mauricie et du Centre-du-Québec/Direction de santé publique

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec et Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec et Hôpital Sainte-Justine

Dominique Tessier, Collège québécois des médecins de famille et Clinique médicale du Quartier Latin

**MEMBRES D'OFFICE**

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

**MISE EN PAGES**

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

DÉPÔT LÉGAL – 4<sup>e</sup> TRIMESTRE 2011  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA  
ISBN : 978-2-550-63136-1 (VERSION IMPRIMÉE)  
ISBN : 978-2-550-63137-8 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2011)

## RÉSUMÉ

Le rotavirus (RV) est la cause la plus importante de gastroentérite (GE) sévère chez le jeune enfant. Dans les pays industrialisés, le RV demeure la cause la plus fréquente de GE, entraînant une consultation médicale et une hospitalisation. Au Canada, le RV est retrouvé chez près de 78 % des enfants hospitalisés avec GE aiguë durant les mois d'hiver. De plus, l'incidence des infections à RV nosocomiales chez les patients a été estimée à 8/10 000 jours-présence chez les moins de 5 ans.

Deux vaccins contre le RV sont présentement homologués et disponibles au Canada, soit le RotaTeq® et le Rotarix®. Le vaccin contre le RV est administré par voie orale en 2 à 3 doses, la première étant administrée dès l'âge de 6 semaines. La série complète de 2 à 3 doses doit être administrée avant l'âge de 8 mois. Depuis juillet 2010, le CCNI recommande le vaccin contre le rotavirus aux nourrissons.

En 2010, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé l'avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur la pertinence d'un programme de vaccination contre le rotavirus (RV) pour les nourrissons.

Les résultats des études économiques disponibles ont démontré que le vaccin Rotarix® avait un meilleur profil coût-efficacité en comparaison au RotaTeq® en raison du nombre moindre de doses requises. Compte tenu de la morbidité associée à une infection à RV et dans le but de prévenir les infections les plus sévères entraînant une visite aux urgences ou une hospitalisation, le CIQ a recommandé qu'en présence d'un coût par dose en deçà de la valeur de neutralité (*cost-neutral*) pour le système de santé, un programme de vaccination contre le RV devrait être implanté. Dans le cas où un tel coût ne soit pas possible, le CIQ a recommandé la mise en place d'une étude randomisée permettant d'évaluer l'efficacité d'un programme avec un nombre réduit de doses (1 dose de RotaTeq® ou Rotarix®). Un programme de recherche et de surveillance devrait également être mis en place conjointement au programme de vaccination, afin d'en évaluer les impacts. Il devrait comprendre une surveillance de laboratoire, une surveillance du fardeau de la maladie, une évaluation de l'efficacité vaccinale ainsi qu'une surveillance de l'innocuité du vaccin.



## TABLE DES MATIÈRES

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>FARDEAU DE LA MALADIE .....</b>                    | <b>1</b>  |
| 1.1      | Virologie.....  | 1         |
| 1.2      | Transmission .....                                    | 1         |
| 1.3      | Caractéristiques de la maladie .....                  | 1         |
| 1.4      | Épidémiologie du RV au Canada .....                   | 2         |
| <b>2</b> | <b>CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS CONTRE LE RV.....</b> | <b>5</b>  |
| 2.1      | Efficacité des vaccins anti-RV .....                  | 5         |
| 2.1.1    | RotaTeq® .....  | 5         |
| 2.1.2    | Rotarix®.....   | 6         |
| 2.1.3    | Efficacité vaccinale post-homologation.....           | 6         |
| 2.2      | Sécurité des vaccins anti-RV .....                    | 7         |
| 2.3      | Excrétion fécale des souches vaccinales .....         | 8         |
| <b>3</b> | <b>STRATÉGIES DE VACCINATION.....</b>                 | <b>9</b>  |
| <b>4</b> | <b>ANALYSE ÉCONOMIQUE.....</b>                        | <b>11</b> |
| <b>5</b> | <b>RECHERCHE ET SURVEILLANCE.....</b>                 | <b>13</b> |
|          | <b>RÉFÉRENCES.....</b>                                | <b>15</b> |





## 1 FARDEAU DE LA MALADIE

Le rotavirus (RV) demeure la cause la plus importante de gastroentérite (GE) sévère chez le jeune enfant. Dans les pays en voie de développement, le RV cause entre 475 000 et 580 000 décès par an, soit 29 % des décès secondaires à des diarrhées chez les < 5 ans<sup>1</sup>. La très grande majorité des enfants aura été infectée par le RV durant les 5 premières années de vie. Dans les pays industrialisés, le RV demeure la cause la plus fréquente de GE, entraînant une consultation médicale au bureau ou à l'urgence et une hospitalisation. Au Canada, le RV est retrouvé chez près de 78 % des enfants hospitalisés avec GE aiguë durant les mois d'hiver<sup>2, 3</sup>. De plus, les infections à RV nosocomiales ajoutent au fardeau de la maladie des patients hospitalisés pour d'autres raisons avec une incidence de 8/10 000 jours-présence chez les < 5 ans<sup>4</sup>. En comparaison, le taux d'incidence québécois des diarrhées associées au *Clostridium difficile* d'origine nosocomiale chez les adultes hospitalisés est de 6/10 000 jours-présence<sup>5</sup>. Aux États-Unis, on estime à 2,7 millions le nombre de GE à RV par an, chez les < 5 ans, sur une population estimée de 23 362 000 enfants (recensement américain) pour une incidence de 12 épisodes/100 enfants par an (ou un taux d'incidence de 11,6 %)<sup>6</sup>.

### 1.1 VIROLOGIE

Le RV est un virus à ARN double brin. Deux protéines de la capsid externe, VP4 (protéine P) et VP7 (protéine G), jouent un rôle clé dans le développement d'une immunité protectrice. Bien qu'il existe 10 génotypes différents de la protéine G et 11 de la protéine P, cinq souches sont responsables de la grande majorité des infections à l'échelle mondiale : P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, P[8]G4 et P[8]G9. En Amérique du Nord, le sérotype P[8]G1 prédomine et représente environ 65 % de toutes les infections<sup>3, 7-9</sup>. Toutefois, des variations saisonnières dans les sérotypes circulants prédominants peuvent survenir.

### 1.2 TRANSMISSION

Le RV est très contagieux et se transmet par contact direct ou indirect, par voie fécale-orale. Il a été démontré que la dose infectieuse peut être aussi faible que 100 particules virales, alors qu'une personne avec une GE à RV peut excréter jusqu'à 10<sup>10</sup> particules virales par gramme de selles<sup>10</sup>. Le virus peut survivre sur les mains et demeurer infectieux pendant plusieurs heures<sup>11</sup>. Sur des surfaces sèches et non poreuses, le RV peut survivre jusqu'à 60 jours<sup>12</sup>. Les objets inanimés tels les jouets deviennent ainsi une source importante de transmission<sup>13</sup>. Dans les climats tempérés, la transmission du RV se produit surtout entre la fin de l'automne et le printemps. Les pics épidémiques suivent une trajectoire unique, tant en Europe de l'Ouest qu'en Amérique du Nord, débutant dans le sud-ouest et progressant vers le nord et l'est pour atteindre le nord-est de l'Amérique du Nord en avril ou mai<sup>14, 15</sup>.

### 1.3 CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE

Les manifestations cliniques des GE à RV sont non spécifiques, bien qu'elles tendent à être plus sévères que les autres causes de GE<sup>3, 16-18</sup>. Suivant une incubation de 1 à 3 jours, les symptômes débutent généralement de manière soudaine avec diarrhée, vomissement et fièvre<sup>19</sup>. Comparativement aux GE d'autres causes, la constellation des 3 symptômes :

diarrhée, vomissement et fièvre est plus souvent retrouvée lorsque les gastroentérites sont causées par le RV<sup>3, 7, 20</sup>. Les manifestations cliniques peuvent être aussi bénignes qu'une diarrhée de courte durée ou aussi graves qu'une diarrhée sévère avec vomissement et fièvre menant à une déshydratation. Les symptômes se résolvent habituellement au bout de 3 à 7 jours. L'incidence de GE à RV est la plus élevée chez les enfants âgés de moins de 2 ans<sup>21</sup>. Chez le nouveau-né, l'infection peut être asymptomatique, possiblement dû à la présence transitoire d'une immunité passive d'origine maternelle<sup>22, 23</sup>. Les nourrissons de petit poids de naissance ou ceux nés prématurément sont à risque augmenté d'hospitalisation à la suite d'une GE à RV, principalement à cause de la déshydratation<sup>24, 25</sup>. Chez l'hôte immunocompromis, le RV peut causer des diarrhées prolongées et être associé à des manifestations extra-intestinales (anomalie des tests de fonction hépatique, rash et encéphalite dans certains cas)<sup>26, 27</sup>.

#### 1.4 ÉPIDÉMIOLOGIE DU RV AU CANADA

Le RV représente la première cause de GE entraînant une déshydratation à l'échelle mondiale<sup>1</sup>. La prévalence du RV dans les épisodes de GE dans la communauté a été étudiée par Ford-Jones *et al.*<sup>7</sup> dans une population de 461 enfants âgés entre 0 et 4 ans en services de garde dans la région du Toronto métropolitain, entre novembre 1997 et juin 1998. Le RV avait été responsable de 18 % des épisodes de GE (21 cas sur 33) et près des 2/3 des cas avaient consulté le système de santé. Aucun cas n'était survenu chez les 3 ans et plus.

Toutefois, à mesure que l'on augmente dans l'échelle de l'acuité des soins de santé, la proportion de GE attribuables au RV augmente également. En ambulatoire, le RV semble responsable de 13 à 63 % des GE entraînant une visite chez le médecin<sup>3, 7</sup>. Lorsque l'on échantillonne une population d'enfants hospitalisés pour GE, cette proportion augmente jusqu'à près de 80 % des échantillons de selles testés<sup>2, 7</sup>. La proportion la plus élevée de selles positives à RV a été retrouvée chez les enfants hospitalisés âgés entre 12 et 24 mois<sup>2</sup>. Les données américaines sont similaires aux données canadiennes : 50 à 70 % des hospitalisations pour GE sont dues au RV<sup>6, 18, 20, 28</sup>.

L'incidence globale des GE à RV chez les < 2 ans a été estimée récemment à l'aide d'une méta-analyse résumant des études provenant de diverses régions et pays. Le taux d'incidence global a été estimé à 0,31 infections symptomatiques à RV par enfant-année (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,19; 0,50) et à 0,24 (IC 95 % : 0,17; 0,34) lorsque la valeur extrême de 0,84 retrouvée chez les Indiens maya du Guatemala était exclue<sup>21</sup>. Peu importe qu'il s'agisse de pays industrialisés ou en voie de développement, le taux d'incidence des GE à RV était similaire dans les divers pays étudiés. Au Canada, le taux d'incidence des infections à RV chez les < 2 ans avait été évalué dans la région de Winnipeg entre 1976 et 1979<sup>29</sup> et s'élevait à 0,047 infections par enfant-mois (IC 95 % : 0,030; 0,069) chez les 6-11 mois, 0,031 (IC 95 % : 0,015; 0,057) chez les 12-17 mois et 0,026 (IC 95 % : 0,009; 0,061) chez les 18-23 mois, ce qui donne des taux d'incidence de 0,56, 0,37 et 0,31 infections par enfant-année pour chacun des groupes d'âge décrit précédemment.

## Incidence d'hospitalisations pour gastroentérites à RV

Les hospitalisations pour GE à RV représentent la majeure partie du fardeau de la maladie et des coûts associés<sup>30</sup>. Une étude prospective réalisée dans la région du Toronto métropolitain<sup>7</sup> rapportait une incidence de 200 hospitalisations/100 000 enfants-année et un risque cumulatif estimé à 1/106. Des études rétrospectives canadiennes ont utilisé les diagnostics au congé des bases de données administratives, afin d'estimer l'incidence des hospitalisations associées au RV. Le taux d'incidence estimé variait entre 320 et 450 hospitalisations par 100 000 enfants-année chez les < 5 ans, en excluant la population néonatale, donnant un risque cumulatif d'hospitalisation au cours des 5 premières années de vie entre 1/45 et 1/63<sup>2, 31, 32</sup>. Des études américaines récentes rapportent un risque cumulatif variant entre 1/60 et 1/85 au cours des 5 premières années de vie et 1/150 au cours des 3 premières années de vie<sup>6, 20, 33</sup>. Une étude récente réalisée dans une région du Québec estimait quant à elle un risque cumulatif au cours des 5 premières années de vie entre 1/57 et 1/95, selon la méthode d'estimation utilisée<sup>34</sup>. Dans cette étude, les hospitalisations de courte durée (< 24 heures) représentaient 55 % des hospitalisations pour GE. En incluant ces hospitalisations de courte durée, le risque cumulatif augmentait à 1/25 à 1/41. En appliquant les taux d'incidence canadiens à une cohorte de naissances moyennes de 85 000 enfants (Québec 2006-2009, Institut de la Statistique<sup>a</sup>), le nombre estimé d'hospitalisations pour GE à RV varierait entre 895 et 1490 hospitalisations par an pour les 0-4 ans, inclusivement, et pourrait s'élever jusqu'à 3400 si les séjours de < 24 heures étaient comptabilisés.

Les facteurs de risque, outre le jeune âge, associés à une hospitalisation pour GE à RV ont été étudiés. Le statut socio-économique, la fréquentation d'un service de garde, la présence d'une fratrie en bas âge dans la maisonnée et un faible poids de naissance ont tous été associés à un risque augmenté d'hospitalisation<sup>24, 25</sup>. Par ailleurs, une naissance prématurée et une pathologie congénitale avaient été identifiées dans 10 et 18 % respectivement des diagnostics au congé chez les enfants de < 1 an hospitalisés pour RV aux États-Unis<sup>35</sup>. Au Canada, les données d'IMPACT, publiées récemment, rapportaient que des 1 359 admissions pour GE à RV, 39 % avaient une condition médicale sous-jacente et parmi les admissions aux soins intensifs pour GE à RV, cette proportion augmentait à 60 %<sup>36</sup>.

De plus, le RV est reconnu comme la cause la plus importante de GE virales nosocomiales en milieux pédiatriques<sup>37-40</sup>. On estime qu'entre 14 et 51 % des hospitalisations pour RV sont d'origine nosocomiale<sup>b41</sup>. Une revue récente d'une décennie de GE nosocomiales à RV à l'Hôpital de Montréal pour enfants a démontré un taux d'incidence de 5 infections par 10 000 jours-présence (IC 95 % : 4,3; 5,7) sans diminution significative au cours des années<sup>4</sup>, comparativement à des taux de diarrhées associées au *C. difficile* de 6/10 000 jours-présence en milieux adultes<sup>5</sup>. Une condition médicale sous-jacente était présente chez 59 % des patients : les conditions neurodéveloppementales, cardiovasculaires et gastro-intestinales étant les plus fréquentes. Chez 44 % des patients avec GE à RV nosocomiale, une condition périnatale (prématurité/dysmaturité) était présente. Près des

<sup>a</sup> Institut de la Statistique du Québec, [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn\\_deces/naissance/401.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_deces/naissance/401.htm).

<sup>b</sup> Manifestations cliniques de GE à RV débutant au moins 48 heures suivant l'admission ou dans les 48 heures suivant le congé.

2/3 des patients infectés ont eu besoin de réhydratation dont plus des 3/4 par voie intraveineuse. Douze pour cent des patients ont dû être réadmis à cause de leur GE. Les données de surveillance du réseau IMPACT ont également démontré qu'une condition médicale sous-jacente était souvent présente : les conditions gastro-intestinales ou hépatiques (11 %), cardiovasculaires (11 %) et neurodéveloppementales (10 %) étaient aussi les plus fréquentes<sup>42</sup>.

## 2 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS CONTRE LE RV

Des études portant sur l'histoire naturelle du RV ont démontré qu'une protection est conférée par des infections précoces et l'effet protecteur augmente avec les infections subséquentes. Ces premières infections sont souvent symptomatiques, mais rares sont les réinfections qui le sont<sup>22, 23</sup>, soutenant la rationalité du développement d'un vaccin oral vivant. En août 1998, un premier vaccin anti-RV était homologué aux États-Unis et recommandé pour la vaccination de routine des nourrissons (RotaShield®; Wyeth Lederle). En juillet 1999, à la suite d'une augmentation significative du risque d'invagination dans les deux premières semaines suivant l'administration de la première dose de vaccin, celui-ci était retiré du marché. Toutefois, la plupart des cas d'invagination étaient survenus chez les enfants âgés de plus de 3 mois au moment de leur 1<sup>re</sup> dose de RotaShield®<sup>43, 44</sup>. En conséquence, la nouvelle génération de vaccins contre le RV doit être administrée tôt, soit avant la 15<sup>e</sup> semaine de vie. Il est à noter que ce vaccin (RotaShield®) n'a jamais été mis en marché au Canada.

Il existe présentement deux vaccins anti-RV homologués et disponibles au Canada : (1) un vaccin pentavalent contenant une combinaison de 5 souches réassorties de virus humain-bovin (G1, G2, G3, G4 et P[8]) représentant 4 des souches de RV les plus prévalentes (RotaTeq®; Merck & Co, Inc.) et (2) un vaccin monovalent vivant-atténué contenant la souche de RV la plus fréquente P[8]G1 (Rotarix®; GSK Biologicals). Tous deux sont administrés par voie orale avec un calendrier de 2 (Rotarix®) ou 3 (RotaTeq®) doses chez le nourrisson.

### 2.1 EFFICACITÉ DES VACCINS ANTI-RV

#### 2.1.1 RotaTeq®

L'efficacité vaccinale a été évaluée dans diverses études utilisant divers critères différents. L'efficacité vaccinale du RotaTeq® (3 doses) fut évaluée dans des études européenne et américaine (n = 5673) et estimée à 74 % (IC 95% : 67; 80) contre toutes les GE à RV, peu importe la sévérité, et à 98 % (IC 95% : 88; 100) contre les GE sévères à RV durant la première saison suivant la vaccination. Au cours de la deuxième saison, l'efficacité vaccinale diminuait à 58 % (IC 95 % : 40; 72) et 94 % (IC 95% : 64; 100) contre les GE à RV de toute sévérité et sévères, respectivement. L'efficacité contre les hospitalisations associées au RV était de 96 % (IC 95 % : 91; 98) durant les deux ans de suivi<sup>45, 46</sup>. Une analyse secondaire des données des études européenne et américaine a révélé une réduction des visites aux urgences et hospitalisations associées au RV de 82 et 84 % respectivement entre la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> dose de RotaTeq®<sup>47</sup>. On ne connaît toutefois pas la protection à long terme conférée par un calendrier avec un nombre réduit de doses.

Deux études américaines ont tenté d'évaluer l'efficacité d'un nombre réduit de doses sur une courte période, soit entre les doses normalement administrées. Une étude américaine a rapporté des résultats d'efficacité à prévenir les hospitalisations et les visites aux urgences associées à une GE à RV de 69 % (IC 95 % : 13; 89), 81 % (IC 95 %: 13; 96) et 100 % (IC 95 % : 71; 100) après 1, 2 et 3 doses respectivement<sup>48</sup>. L'efficacité vaccinale du RotaTeq®, comparée à aucune dose, à prévenir les visites aux urgences et les

hospitalisations a été évaluée, dans une seconde étude, à 74 % (IC 95 % : 37; 90) après 1 dose, 88 % (IC 95 % : 66; 96) après 2 doses et à 87 % (71; 94) après 3 doses<sup>49</sup>.

### 2.1.2 Rotarix®

L'efficacité du Rotarix® contre les visites aux urgences ou hospitalisations associées au RV fut évaluée en Europe et en Amérique latine (n = 20 000)<sup>45</sup>. Une réduction de 85 % (IC 95 % : 72; 92) des hospitalisations a été observée. Une évaluation de l'efficacité vaccinale plus détaillée comptant près de 4 000 sujets a eu lieu en Europe<sup>46</sup> et estimée à 87 % (IC 95 % : 80; 92) et 96 % (IC 95 % : 90; 99) contre les GE à RV de toute sévérité et sévères respectivement au cours de la première saison suivant la vaccination. Au cours de la deuxième saison, l'efficacité vaccinale a été estimée à 72 % (IC 95 % : 61; 80) et 86 % (IC 95 % : 76; 92) contre les GE à RV de toute sévérité et sévères respectivement. L'efficacité vaccinale contre les hospitalisations associées au RV était de 96 % (IC 95 % : 84; 99) durant les deux années de suivi. Une sous-étude faite en Amérique latine (n = 15 129), suivant les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans a démontré une efficacité vaccinale contre les gastroentérites sévères à RV de 83 % (IC 95 % : 73; 90)<sup>50</sup>. Une étude faite en Afrique rapportait des résultats moins favorables. L'efficacité durant la première année suivant l'administration de 2 doses n'était que de 61 % (IC 95 % : 44; 73)<sup>51</sup>. Diverses hypothèses expliquant l'efficacité moindre des vaccins contre le RV dans les pays en voie de développement ont été soulevées telles que la différence de distributions des sérotypes de RV circulants, mais également les caractéristiques de l'hôte (malnutrition, co-infections entériques, concentration élevée d'anticorps maternels contre le RV dans le lait maternel et une interférence causée par les anticorps maternels ou l'administration concomitante du vaccin oral contre la poliomyélite)<sup>52, 53</sup>. L'efficacité vaccinale, à la suite de l'implantation d'un programme de vaccination en Australie, a été évaluée à 87 % suivant l'administration d'au moins une dose de vaccin<sup>54</sup>.

### 2.1.3 Efficacité vaccinale post-homologation

Des données récentes suivant la mise en place de programmes vaccinaux dans divers pays sont maintenant disponibles. Les données américaines démontrent une réduction de 64 % des tests positifs pour le RV après une deuxième année de vaccination de routine, bien que seulement 1/3 des nourrissons aient reçu les 3 doses de vaccin (mars 2008)<sup>55</sup> et une efficacité vaccinale « sur le terrain » de 100 % (IC 95 % : 87; 100) contre les hospitalisations et visites aux urgences associées au RV et de 96 % (IC 95 % : 76; 100) contre les visites en ambulatoires associées au RV au cours des deux mêmes saisons<sup>56</sup>. À la suite de l'implantation d'un programme universel de vaccination contre le RV (RotaTeq®) en 2006, les données américaines récentes démontrent que, pour la première fois depuis l'existence du réseau de surveillance, l'année 2010 n'a pas connu de saison de RV selon les définitions utilisées<sup>57</sup>. L'Australie, à la suite de l'implantation d'un programme de vaccination universel (Rotarix® et RotaTeq®), démontre une efficacité sur le terrain similaire à celle retrouvée aux États-Unis<sup>54</sup>.

Par ailleurs, les données de surveillance américaines suggèrent fortement l'existence d'une immunité de groupe (*herd immunity*). En effet, la diminution observée des taux de GE à RV entre 2006 et 2008 a été de 87 % chez les 6-12 mois (couverture vaccinale de 77 % en

2008), de 96 % chez les 1-2 ans (couverture vaccinale de 46 % en 2008) et de 92 % chez les 2-3 ans (couverture vaccinale de 1 % en 2008 puisque cette cohorte n'était pas éligible à la vaccination contre le RV<sup>58</sup>). Les données australiennes suggèrent également une immunité de groupe avec une réduction des hospitalisations chez les 13 à 24 mois en 2008 et les 25 à 36 mois en 2009, alors que le vaccin RV n'était pas disponible lorsque ces enfants y auraient été éligibles<sup>54</sup>.

À la suite de l'implantation d'un programme de vaccination en Australie (Rotarix® et RotaTeq®, le Children's Hospital at Westmead, un hôpital pédiatrique de soins tertiaires, a vu le nombre de GE nosocomiales à RV diminuer de 87 % pour les saisons 2007 à 2009, démontrant une diminution de la transmission intra-hospitalière<sup>59</sup>.

## **2.2 SÉCURITÉ DES VACCINS ANTI-RV**

Les vaccins anti-RV présentement homologués sont généralement bien tolérés. Toutefois, des rapports récents semblent démontrer un risque d'invagination augmenté au cours des 7 jours suivant l'administration de la première dose de vaccin anti-RV pour les 2 vaccins homologués dans certains pays, mais pas ailleurs. La surveillance des invaginations de la Pan-American Health Organization (PAHO) qui a cours depuis 2007 a rapporté une grappe de 18 cas d'hospitalisations dans les 7 jours suivant la première dose de vaccin anti-RV (Rotarix®) au Mexique, ce qui représenterait une augmentation de 4 à 5 fois le taux d'incidence retrouvé dans les autres fenêtres temporelles suivant la vaccination lorsqu'ajusté pour l'âge. Ce même programme de surveillance n'a toutefois pas identifié une telle augmentation du risque au Brésil<sup>60</sup>. Une étude publiée récemment évalue le risque d'invagination suivant la 1<sup>re</sup> dose de Rotarix® au Mexique à 1 cas par 51 000 doses administrées. Au Brésil, aucune augmentation du risque suivant la 1<sup>re</sup> dose n'a été identifiée, mais une faible augmentation du risque suivant la 2<sup>e</sup> dose a été observée, pour un risque évalué à 1 cas par 68 000 doses administrées. Dans ces deux pays, le vaccin Rotarix® a toutefois permis d'éviter 80 000 hospitalisations et 1 300 décès secondaires au RV par an<sup>61</sup>. L'Australie utilise les 2 vaccins selon les juridictions et rapporte un possible lien temporel suivant la première dose de vaccin, peu importe le vaccin. Aucune augmentation du risque n'a été retrouvée aux États-Unis (RotaTeq®).

Au Québec, compte tenu de la cohorte de naissances, on s'attendrait à voir 1 cas d'invagination supplémentaire secondaire à la vaccination contre le RV par an. En contrepartie, le RV entraîne près de 3 000 hospitalisations annuellement chez les moins de 5 ans.

En mars 2010, GSK confirmait la présence d'ADN de circovirus porcine de type 1 dans le vaccin Rotarix®. Le circovirus est le plus petit virus à ADN retrouvé chez l'animal et peut infecter les porcs, les pigeons et d'autres oiseaux. Le circovirus porcine a été identifié comme contaminant des lignées cellulaires de reins de porc, mais le virus de type 1 ne cause pas de maladie chez le porc. Le circovirus porcine de type 2 semble causer une maladie multisystémique avec perte de poids chez le porc et est antigéniquement différent du circovirus porcine de type 1. Ni l'un ni l'autre ne causent d'infection chez l'humain<sup>62</sup>.

À la suite des études plus poussées, l'ADN du circovirus porcin de type 1 a été identifié dans les banques de cellules et les souches virales maîtres utilisées pour la fabrication du vaccin Rotarix®. Aucune séroconversion contre les antigènes du circovirus porcin de type 1 n'a été identifiée dans les sérums d'enfants vaccinés avec le Rotarix®, mais de l'ADN du circovirus a été détecté dans les selles prélevées entre les jours 3 et 7 de 4 des 40 enfants vaccinés et testés. De faibles niveaux d'ADN de circovirus porcin 1 et 2 ont été retrouvés dans les lots et contenants de RotaTeq®. La source de cet ADN a été associée à la trypsine irradiée. La trypsine est une enzyme dérivée du pancréas de porc et est utilisée pour la dissociation et la désagrégation des cellules et tissus où sont cultivés les virus. Celle-ci n'entre toutefois pas dans la fabrication du vaccin contre le RV.

Puisqu'il s'agit probablement d'une contamination par des acides nucléiques provenant des lignées cellulaires utilisées et des produits employés, comme il n'y a aucune évidence de séroconversion contre le circovirus porcin chez les enfants vaccinés, il n'est pas nécessaire de prendre de précautions particulières à la suite de la vaccination. Par ailleurs, le risque associé à la présence du circovirus est considéré purement théorique.

### **2.3 EXCRÉTION FÉCALE DES SOUCHES VACCINALES**

L'excrétion fécale du virus vaccinal du RotaTeq® a été évaluée. Dans l'ensemble des études de phase III, le virus vaccinal a été excrété par 8,9 % (IC 95 % : 6,2-12,3 %) des nourrissons après la 1<sup>re</sup> dose, par 0 % après la 2<sup>e</sup> dose (IC 95 % : 0-1,5 %) et par 0,3 % (IC 95 % : < 0,1-1,4 %) après la 3<sup>e</sup> dose. Cette excrétion se produirait de 1 à 15 jours suivant l'administration de la dose. Le potentiel de transmission de personne à personne du virus vaccinal n'a pas été évalué, mais aucun cas n'a encore été rapporté<sup>63</sup>.

Suivant l'administration du Rotarix®, l'excrétion du virus vaccinal dans les selles a été détectée par ELISA chez 50 à 80 % des nourrissons au jour 7 suivant l'administration de la 1<sup>re</sup> dose et chez 4 à 18 % des nourrissons suivant la 2<sup>e</sup> dose. Dix-sept pour cent des enfants vaccinés avaient du RV vivant détectable dans les selles au jour 7 suivant la première dose<sup>64</sup>.

Bien qu'il existe une excrétion virale fécale, l'utilisation des précautions de base devrait empêcher toute transmission de la souche vaccinale : lavage de mains après les changements de couches, port de gants en milieu de soins en présence de GE et nettoyage de la table à langer. De plus, dans les familles où un membre est immunosupprimé, il serait potentiellement plus avantageux que la souche vaccinale atténuée soit transmise plutôt qu'une souche sauvage.



### **3 STRATÉGIES DE VACCINATION**

Le vaccin contre le RV est administré par voie orale et comporte 2 à 3 doses, selon le produit sélectionné (Rotarix®, 2 doses et RotaTeq®, 3 doses). La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines (âge chronologique), mais doit avoir été donnée avant l'âge de 15 semaines. La série complète de 2 à 3 doses doit être administrée avant l'âge de 8 mois. La fenêtre restreinte d'administration est basée sur les études cliniques effectuées avec les 2 vaccins. Compte tenu du risque d'association temporelle entre la vaccination contre le RV et le risque d'invagination, toutes les études menant à la mise en marché de la nouvelle génération de vaccins contre le RV ont administré les doses de façon précoce. Il n'est pas exclu qu'il y ait tout de même un bénéfice à administrer le vaccin contre le RV après l'âge de 8 mois, mais compte tenu de l'absence de données scientifiques supportant son innocuité et le profil d'effets adverses suivant l'administration du RotaShield®, il n'est pas recommandé d'administrer le vaccin contre le RV à l'extérieur des limites d'âge prescrites. Un rattrapage sera donc difficile et n'est pas recommandé. Bien que les données nous laissent croire qu'un nombre réduit de doses de vaccin contre le RV serait efficace à prévenir les infections sévères, il n'existe présentement pas suffisamment de données nous permettant de faire une telle recommandation.



## 4 ANALYSE ÉCONOMIQUE

Deux modèles économiques statiques utilisant des données canadiennes ont été présentés lors de la réunion du CIQ de mars 2011. Les modèles présentés étaient statiques et n'incluaient pas dans les calculs de coût-efficacité la protection indirecte conférée par le vaccin. Le coût par QALY (*Quality-Adjusted Life Years*), assumant un coût par dose de 45 \$ incluant les coûts d'administration, n'était coût-efficace que d'un point de vue sociétaire. En assumant une efficacité similaire entre les deux vaccins disponibles, le Rotarix® avait un meilleur profil coût-efficacité en comparaison au RotaTeq® en raison d'un nombre moindre de doses.

La vaccination contre le RV serait coût-efficace (50 000/QALY) pour le système de santé à un prix variant entre 112,80 \$ et 132,66 \$ pour la série. Toutefois, vu la morbidité associée au RV, le comité recommande de viser un coût neutre pour le système de santé.

Une revue récente de divers modèles économiques statiques sans protection indirecte, utilisant un coût par dose de 45 € pour 2 doses de Rotarix® ou RotaTeq® avec une efficacité à prévenir les infections modérées à sévères de 90 %, rapporte un coût par QALY variant entre 51 000 et 58 000 € pour le système de santé et un coût par QALY variant entre 40 000 et 49 000 € d'un point de vue sociétaire<sup>65</sup>.



## 5 RECHERCHE ET SURVEILLANCE

Comme pour tout programme de vaccination, la mise en place d'un programme de surveillance est critique, afin de suivre les impacts du programme de vaccination. Outre le suivi des impacts attendus sur l'utilisation des services de santé (diminution du nombre de visites aux urgences et hospitalisations) qui serviront à justifier le coût du programme de vaccination, une surveillance des effets adverses potentiels et le suivi des sérotypes de RV circulants, afin de permettre l'identification de remplacement ou de réassortiment sera nécessaire. Bien que les impacts positifs ont été démontrés ailleurs sur la planète, la différence de notre système de santé par rapport à celui des Américains, mais surtout l'utilisation du Rotarix® plutôt que du RotaTeq® dans notre programme de vaccination justifie qu'une surveillance ait lieu.

Les composantes suivantes feront partie du programme de recherche et surveillance :

- a) Surveillance de laboratoire : Une surveillance passive de la proportion de selles positives pour le RV par ELISA sera effectuée dans quelques laboratoires sentinelles à travers la province. Afin de déterminer les sérotypes circulants, les laboratoires sentinelles devront envoyer au LSPQ 3 à 5 selles positives pour RV par ELISA par mois. Une technique de RT-PCR servant au sérotypage P et G est déjà disponible (Hugues Charest, LSPQ) ainsi qu'une technique de séquençage pour les souches non sérotypables par RT-PCR conventionnel. Il est essentiel de débiter cette surveillance dès la présente saison qui représentera une saison « pré-vaccin » puisque seule une faible proportion de nourrissons auront été immunisés, particulièrement en raison de l'absence de rattrapage possible. Le portrait des RV circulants au Québec est inconnu. Par ailleurs, le LSPQ offre également une PCR pour les astrovirus, norovirus et sapovirus. Cette PCR pourra être effectuée sur un échantillon aléatoire de selles envoyées pour analyse RV, mais négative pour RV, afin de déterminer le rôle de virus émergents dans les GE en pédiatrie. Par ailleurs, une collaboration avec l'Agence canadienne d'inspection des aliments (D' Yvan L'Homme) a été amorcée, afin d'évaluer l'existence de réassortiment entre les souches de RV humaines et animales. Ce dernier projet n'aura lieu que si des fonds de recherche sont octroyés (demande printemps 2012).
- b) Surveillance du fardeau de la maladie :
  - RV communautaire : À l'aide des bases de données MED-ÉCHO et RAMQ, une estimation du nombre de visites aux urgences et des hospitalisations pour GE toutes causes et GE à RV sera faite pour les périodes pré et post-implantation du programme de vaccination. Grâce à l'utilisation de bases de données provinciales, il sera alors possible d'obtenir une incidence populationnelle, puisque la totalité de la population du Québec sera incluse. Diverses méthodes d'estimation, afin d'évaluer la proportion de GE dues au RV, seront utilisées.
  - RV nosocomial : Une surveillance globale et continue des GE nosocomiales a lieu à l'Hôpital de Montréal pour enfants depuis 20 ans. L'impact de la vaccination sur les taux de GE à RV nosocomiales pourra donc être évalué prospectivement.

c) Évaluation de l'efficacité vaccinale : L'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin Rotarix® sera faite chez les moins de 3 ans au Québec à l'aide d'un devis cas-témoins. Ce projet de recherche n'aura lieu que si les fonds demandés sont octroyés (demande automne 2011).

d) Surveillance de l'innocuité du vaccin :

- Compte tenu des cas rapportés d'invagination, une surveillance de cette complication particulière aura lieu à l'aide des fichiers RAMQ et MED-ÉCHO.
- De plus, l'unité néonatale de l'Hôpital de Montréal pour enfants a débuté au cours de l'été la vaccination contre le RV à l'aide du vaccin RotaTeq® des prématurés qui sont assez stables pour recevoir une 1<sup>re</sup> dose de vaccin, compte tenu de leur risque de maladie sévère en cas de GE à RV. Ce vaccin a été privilégié par rapport au Rotarix® puisqu'il semble être associé à une excrétion virale fécale moindre. Le suivi des GE nosocomiales et autres complications est en cours et les résultats seront rapportés au CIQ.

### **Recommandations**

Compte tenu de la morbidité associée à une infection à RV et dans le but de prévenir les infections les plus sévères entraînant une visite aux urgences ou une hospitalisation, le CIQ recommande qu'en présence d'un coût par dose en deçà de la valeur de neutralité (*cost-neutral*) pour le système de santé, un programme de vaccination contre le RV soit implanté.

Dans le cas où un tel coût ne soit pas possible à assumer, le CIQ recommande la mise en place d'une étude randomisée permettant d'évaluer l'efficacité d'un programme avec un nombre réduit de doses (1 dose de RotaTeq® ou Rotarix®).

## RÉFÉRENCES

1. Parashar, U. D., Hummelman, E. G., Bresee, J. S., Miller, M. A., Glass, R. I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):565-72.
2. Rivest, P., Proulx, M., Lonergan, G., Lebel, M. H., Bedard, L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine.* 2004;22(15-16):2013-7.
3. Sénécal, M., Brisson, M., Lebel, M., Yaremko, J., Wong, R., Gallant, L. A., *et al.* Measuring the impact of rotavirus acute gastroenteritis episodes (MIRAGE): a prospective community-based study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(6):397-404.
4. Verhagen, P., Moore, D., Manges, A., Quach, C. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in a Canadian paediatric hospital: incidence, disease burden and patients affected. *J Hosp Infect.* 2011;79(1):59-63.
5. Garenc, C., Lévesque, S., Rocher, I., Fortin, A., Gilca, R., Fortin, E. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2011, 27 p. + annexes.
6. Fischer, T. K., Viboud, C., Parashar, U., Malek, M., Steiner, C., Glass, R., *et al.* Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993-2003. *J Infect Dis.* 2007;195(8):1117-25.
7. Ford-Jones, E. L., Wang, E., Petric, M., Corey, P., Moineddin, R., Fearon, M. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(6):586-93.
8. McDermid, A. K., Le Saux, N. M., Bettinger, J., Déry, P., Embree, J., Vaudry, W., *et al.* Rotavirus serotypes: results from an impact emergency department study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010;21(4):198.
9. Gentsch, J. R., Hull, J. J., Teel, E. N., Kerin, T. K., Freeman, M. M., Esona, M. D., *et al.* G and P types of circulating rotavirus strains in the United States during 1996-2005: nine years of prevaccine data. *J Infect Dis.* 2009;200 Suppl 1:S99-S105.
10. Ward, R. L., Bernstein, D. I., Young, E. C., Sherwood, J. R., Knowlton, D. R., Schiff, G. M. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J Infect Dis.* 1986;154(5):871-80.
11. Ansari, S. A., Sattar, S. A., Springthorpe, V. S., Wells, G. A., Tostowaryk, W. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol.* 1988;26(8):1513-8.
12. Abad, F. X., Pinto, R. M., Bosch, A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl Environ Microbiol.* 1994;60(10):3704-10.
13. Butz, A. M., Fosarelli, P., Dick, J., Cusack, T., Yolken, R. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics.* 1993;92(2):202-5.

14. LeBaron, C. W., Lew, J., Glass, R. I., Weber, J. M., Ruiz-Palacios, G. M., Group, R. S. Annual Rotavirus Epidemic Patterns in North America - Results of a 5-Year Retrospective Survey of 88 Centers in Canada, Mexico, and the United States. *JAMA*. 1990;264(8):983-8.
15. Maki, M. A prospective clinical study of rotavirus diarrhoea in young children. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(1):107-13.
16. Ruuska, T., Vesikari, T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(3):259-67.
17. Giaquinto, C., Van Damme, P., Huet, F., Gothefors, L., Maxwell, M., Todd, P., *et al*. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007;195 Suppl 1:S26-35.
18. Mast, T. C., Walter, E. B., Bulotsky, M., Khawaja, S. S., DiStefano, D. J., Sandquist, M. K., *et al*. Burden of childhood rotavirus disease on health systems in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):e19-25.
19. Ehken, B., Laubereau, B., Karmaus, W., Petersen, G., Rohwedder, A., Forster, J. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr*. 2002;91(7):769-75.
20. Payne, D. C., Staat, M. A., Edwards, K. M., Szilagyi, P. G., Gentsch, J. R., Stockman, L. J., *et al*. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics* 2008;122(6):1235-43.
21. Bilcke, J., Van Damme, P., Van Ranst, M., Hens, N., Aerts, M., Beutels, P. Estimating the incidence of symptomatic rotavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2009;4(6):e6060.
22. Velazquez, F. R., Matson, D. O., Calva, J. J., Guerrero, L., Morrow, A. L., Carter-Campbell, S., *et al*. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1022-8.
23. Bishop, R. F., Barnes, G. L., Cipriani, E., Lund, J. S. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1983;309(2):72-6.
24. Dennehy, P. H., Cortese, M. M., Begue, R. E., Jaeger, J. L., Roberts, N. E., Zhang, R., *et al*. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1123-31.
25. Newman, R. D., Grupp-Phelan, J., Shay, D. K., Davis, R. L. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics*. 1999;103(1):E3.
26. Liakopoulou, E., Mutton, K., Carrington, D., Robinson, S., Steward, C. G., Goulden, N. J., *et al*. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(8):691-4.



27. Fitts, S. W., Green, M., Reyes, J., Nour, B., Tzakis, A. G., Kocoshis, S. A. Clinical features of nosocomial rotavirus infection in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 1995;9(3 Pt 1):201-4.
28. Patel, M. M., Tate, J. E., Selvarangan, R., Daskalaki, I., Jackson, M. A., Curns, A. T., *et al.* Routine laboratory testing data for surveillance of rotavirus hospitalizations to evaluate the impact of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):914-9.
29. Gurwith, M., Wenman, W., Hinde, D., Feltham, S., Greenberg, H. A Prospective Study of Rotavirus Infection in Infants and Young Children. *JID*. 1981;144(3):218-24.
30. Brandt, C. D., Kim, H. W., Rodriguez, W. J., Arrobio, J. O., Jeffries, B. C., Stallings, E. P., *et al.* Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study. *J Clin Microbiol*. 1983;18(1):71-8.
31. Ford-Jones, E. L., Wang, E., Petric, M., Corey, P., Moineddin, R., Fearon, M. Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: a prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(6):578-85.
32. Buigues, R.-P., Duval, B., Rochette, L., Boulianne, N., Douville Fradet, M., Déry, P., *et al.* Hospitalizations for diarrhea in Quebec children from 1985 to 1998: estimates of rotavirus-associated diarrhea. *Can J Infect Dis*. 2002;13(4):239-44.
33. Malek, M. A., Curns, A. T., Holman, R. C., Fischer, T. K., Bresee, J. S., Glass, R. I., *et al.* Diarrhea- and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2006;117(6):1887-92.
34. Bernard, S., Valiquette, L., Cyr, C., Babakissa, C., Côté-Boileau, T., Gagneur, A. Epidemiology of rotavirus acute gastroenteritis in children in a region of Quebec, Canada (2002-2008). Paper presented at: 28<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, May 4, 2010, Nice, France.
35. Chang, H. G., Glass, R. I., Smith, P. F., Cicirello, H. G., Holman, R. C., Morse, D. L. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):808-14.
36. Le Saux, N., Bettinger, J. A., Halperin, S. A., Vaudry, W., Scheifele, D. W. Substantial morbidity for hospitalized children with community acquired rotavirus infections: 2005-2007 impact surveillance in Canadian hospitals. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):879-82.
37. Ford-Jones, E. L., Mindorff, C. M., Gold, R., Petric, M. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *Am J Epidemiol*. 1990;131(4):711-8.
38. Langley, J. M., LeBlanc, J. C., Hanakowski, M., Golubeva, O. The role of *Clostridium difficile* and viruses as causes of nosocomial diarrhea in children. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(11):660-4.

39. Brady, M. T., Pacini, D. L., Budde, C. T., Connell, M. J. Diagnostic studies of nosocomial diarrhea in children: assessing their use and value. *Am J Infect Control*. 1989;17(2):77-82.
40. Pacini, D. L., Brady, M. T., Budde, C. T., Connell, M. J., Hamparian, V. V., Hughes, J. H. Nosocomial rotaviral diarrhea: pattern of spread on wards in a children's hospital. *J Med Virol*. 1987;23(4):359-66.
41. Fischer, T. K., Bresee, J. S., Glass, R. I. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*. 2004;22 Suppl 1:S49-54.
42. Le Saux, N., Bettinger, J. A., Halperin, S. A., Vaudry, W., Scheifele, D. W. Hospital acquired rotavirus infections: substantial disease burden in canadian pediatric hospitals. Paper presented at: Excellence in Pediatrics, December 2, 2009, Florence, Italy.
43. Simonsen, L., Viboud, C., Elixhauser, A., Taylor, R. J., Kapikian, A. Z. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis*. 2005;192(suppl 1):S36-43.
44. Tai, J. H., Curns, A. T., Parashar, U. D., Bresee, J. S., Glass, R. I. Rotavirus vaccination and intussusception: can we decrease temporally associated background cases of intussusception by restricting the vaccination schedule? *Pediatrics*. 2006;118(2):2005-74.
45. Ruiz-Palacios, G. M., Perez-Schael, I., Velazquez, F. R., Abate, H., Breuer, T., Clemens, S. C., *et al*. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11-22.
46. Vesikari, T., Karvonen, A., Prymula, R., Schuster, V., Tejedor, J. C., Cohen, R., *et al*. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9601):1757-63.
47. Dennehy, P. H., Vesikari, T., Matson, D. O., Itzler, R. F., Dallas, M. J., Goveia, M. G., *et al*. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq(R) (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin*. 2011;7(5):563-8.
48. Boom, J. A., Tate, J. E., Sahni, L. C., Rench, M. A., Hull, J. J., Gentsch, J. R., *et al*. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010;125(2):e199-207.
49. Staat, M. A., Payne, D. C., Donauer, S., Weinberg, G. A., Edwards, K. M., Szilagyi, P. G., *et al*. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. 2011;128(2):e267-75.
50. Linhares, A. C., Velazquez, F. R., Perez-Schael, I., Saez-Llorens, X., Abate, H., Espinoza, F., *et al*. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008;371(9619):1181-9.

51. Madhi, S. A., Cunliffe, N. A., Steele, D., Witte, D., Kirsten, M., Louw, C., *et al.* Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med.* 2010;362(4):289-98.
52. Tregnaghi, M. W., Abate, H. J., Valencia, A., Lopez, P., Da Silveira, T. R., Rivera, L., *et al.* Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):e103-8.
53. Zaman, K., Sack, D. A., Yunus, M., Arifeen, S. E., Podder, G., Azim, T., *et al.* Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine.* 2009;27(9):1333-9.
54. Buttery, J. P., Lambert, S. B., Grimwood, K., Nissen, M. D., Field, E. J., Macartney, K. K., *et al.* Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S25-9.
55. Center for diseases control and prevention. Reduction in rotavirus after vaccine introduction--United States, 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(41):1146-9.
56. Wang, F. T., Mast, T. C., Glass, R. J., Loughlin, J., Seeger, J. D. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics.* 2010;125(2):e208-13.
57. Tate, J. E., Mutuc, J. D., Panozzo, C. A., Payne, D. C., Cortese, M. M., Cortes, J. E., *et al.* Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S30-4.
58. Cortese, M. M., Tate, J. E., Simonsen, L., Edelman, L., Parashar, U. D. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(6):489-94.
59. Macartney, K. K., Porwal, M., Dalton, D., Cripps, T., Maldigri, T., Isaacs, D., *et al.* Decline in rotavirus hospitalisations following introduction of Australia's national rotavirus immunisation programme. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(5):266-70.
60. World Health Organisation. Global advisory committee on vaccine safety from the world health organization. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;30(85):285-92.
61. Patel, M. M., Lopez-Collada, V. R., Bulhoes, M. M., De Oliveira, L. H., Bautista Marquez, A., Flannery, B., *et al.* Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-92.
62. Kiupel, M., Stevenson, G. W., Galbreath, E. J., North, A., HogenEsch, H., Mittal, S. K. Porcine circovirus type 2 (PCV2) causes apoptosis in experimentally inoculated BALB/c mice. *BMC Vet Res.* 2005;1:7.

63. National Advisory Committee on Immunization. Statement on the recommended use of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine. National Advisory Committee on Immunization. *Can Commun Dis Rep.* 2008;34(ACS-1):1-33.
64. National Advisory Committee on Immunization. Updated statement on the use of rotavirus vaccines. *Can Commun Dis Rep.* 2010;36(ACS-4):1-37.
65. Postma, M. J., Jit, M., Rozenbaum, M. H., Standaert, B., Tu, H. A., Hutubessy, R. C. Comparative review of three cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Med.* 2011;9:84.







EXPERTISE  
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)



RECHERCHE  
ÉVALUATION  
ET INNOVATION



COLLABORATION  
INTERNATIONALE



LABORATOIRES  
ET DÉPISTAGE

Institut national  
de santé publique

Québec

