

# Sécurité et efficacité d'un vaccin atténué contre la gastro-entérite grave à rotavirus

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Hector Abate, M.D., Thomas Breuer, M.D., SueAnn Costa Clemens, M.D., Brigitte Cheuvart, Ph.D., Felix Espinoza, M.D., Paul Gillard, M.D., Bruce L. Innis, M.D., Yolanda Cervantes, M.D., Alexandre C. Linhares, M.D., Pío López, M.D., Mercedes Macías-Parra, M.D., Eduardo Ortega-Barría, M.D., Vesta Richardson, M.D., Doris Maribel Rivera-Medina, M.D., Luis Rivera, M.D., Belén Salinas, M.D., Noris Pavía-Ruz, M.D., Jorge Salmerón, M.D., Ricardo Rüttimann, M.D., Juan Carlos Tinoco, M.D., Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzabal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc., Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D., Alain Bouckennooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D. et Miguel O'Ryan, M.D., pour le Human Rotavirus Vaccine Study Group\*

## RÉSUMÉ

### GÉNÉRALITÉS

La tolérance et l'efficacité d'un vaccin atténué contre le rotavirus humain G1P[8] (HRV) ont été testées au cours d'une étude de phase 3 randomisée en double aveugle.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O'Ryan, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Independencia 1027, Santiago, Chile, ou à [moryan@med.uchile.cl](mailto:moryan@med.uchile.cl).

### MÉTHODES

Dans 11 pays d'Amérique latine et en Finlande, nous avons étudié 63 225 nourrissons en bonne santé, qui ont reçu deux doses orales du vaccin HRV (31 673 enfants) ou un placebo (31 552 enfants) à l'âge de deux et quatre mois environ. Les épisodes graves de gastro-entérite ont été identifiés par une surveillance active. La gravité de la maladie a été évaluée à l'aide d'une échelle en 20 points, l'échelle de Vesikari. L'efficacité du vaccin a été évaluée dans un sous-groupe de 20 169 nourrissons (10 159 vaccinés et 10 010 sous placebo).

\*Les affiliations de l'auteur et les participants à la Human Rotavirus Vaccine Study sont repris à l'annexe.

N Engl J Med 2006;354:11-22.  
Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

### RÉSULTATS

L'efficacité du vaccin dans la gastro-entérite grave à rotavirus et en termes d'hospitalisations associées au rotavirus était de 85 % ( $p < 0,001$  pour la comparaison avec le placebo) et atteignait 100 % dans les formes les plus graves de gastro-entérite à rotavirus. Les hospitalisations pour diarrhée, toutes causes confondues, ont été réduites de 42 % (intervalle de confiance à 95 %, 29 à 53 % ;  $p < 0,001$ ). Durant la fenêtre de 31 jours suivant chaque dose, six enfants du groupe vacciné et sept enfants du groupe placebo ont présenté une invagination documentée (différence de risque,  $-0,32$  pour 10 000 nourrissons ; intervalle de confiance à 95 %,  $-2,91$  à  $2,18$  ;  $p = 0,78$ ).

### CONCLUSIONS

Deux doses orales du vaccin HRV vivant atténué G1P[8] se sont avérées hautement efficaces pour protéger les nourrissons contre la gastro-entérite grave à rotavirus, elles ont réduit de façon significative la fréquence des gastro-entérites graves, de quelque cause que ce soit, et n'ont pas été associées à un risque accru d'invagination. (Numéros ClinicalTrials.gov number, NCT00139347 et NCT00263666.)

IL EST RECONNU QUE LE ROTAVIRUS EST LA cause établie majeure de maladie diarrhéique et de décès chez les nourrissons et les jeunes enfants.<sup>1-5</sup> Chaque année, le rotavirus est associé à 25 millions de visites, 2 millions d'hospitalisations et plus de 600 000 décès de par le monde chez des enfants de moins de cinq ans.<sup>6,7</sup> Le développement d'un vaccin sûr et efficace contre le rotavirus est dès lors une haute priorité, particulièrement mais non exclusivement dans les pays en voie de développement, où l'impact de la maladie est le plus élevé.<sup>8,9</sup> Depuis le retrait du marché du RRV-TV, un vaccin réassorti recombinant rhésus antirotavirus tétravalent (RotaShield, Wyeth Laboratories) en raison d'une association avec l'invagination,<sup>10,11</sup> l'exclusion de ce risque est devenue essentielle pour l'enregistrement et l'usage universel de tout nouveau vaccin contre le rotavirus.

Un vaccin vivant atténué contre le rotavirus humain (HRV) contenant la souche RIX4414 de spécificité G1P[8]<sup>12</sup> a été développé au départ de la souche vaccinale parente 89-12.<sup>13-15</sup> Les études cliniques menées avec le vaccin HRV chez des nourrissons finlandais<sup>16</sup> et latino-américains<sup>17</sup> (brésiliens, mexicains et vénézuéliens) ont montré que deux doses étaient bien tolérées et immunogènes. Lors des études cliniques de phase 2, l'efficacité du vaccin contre la gastro-entérite grave à rotavirus a atteint 90 à 100 %.<sup>16-18</sup> La protection débutait dès la première dose, persistait jusqu'à ce que les sujets aient atteint l'âge de deux ans, et a été démontrée contre à la fois les rotavirus G1P[8] et G9P[8].<sup>16-18</sup>

Bien que les études initiales aient inclus 6670 nourrissons, une étude de phase 3 plus importante, multinationale, randomisée en double-aveugle contre placebo était nécessaire pour évaluer tout risque potentiel d'invagination dans les 31 jours suivant l'administration de chacune des deux doses orales du vaccin HRV, ainsi que tout autre événement indésirable grave. D'autres critères de jugement ont été évalués pour confirmer les données publiées antérieurement montrant l'efficacité de deux doses orales du vaccin HRV contre la gastro-entérite grave à rotavirus, afin de définir l'effet de la vaccination sur l'impact de la diarrhée grave quelle qu'en soit la cause, et pour étendre les observations de protection contre différentes souches circulantes chez des nourrissons jusque l'âge d'un an.

## M É T H O D E

### SCHEMA DE L'ÉTUDE ET PARTICIPANTS

Des investigateurs en Argentine, au Brésil, au Chili, en Colombie, en République Dominicaine, au Hon-

duras, au Mexique, au Nicaragua, à Panama, au Pérou, au Venezuela et en Finlande ont recruté des nourrissons dans les cliniques ou hôpitaux pédiatriques publics pour cette étude de phase 3 randomisée en double-aveugle contre placebo. Le protocole de l'étude et le document de consentement éclairé ont été approuvés par les comités d'éthique de chaque centre, et l'étude a été menée conformément aux recommandations de la Déclaration de Helsinki relative aux bonnes pratiques cliniques.

Après qu'un parent ou tuteur ait donné son consentement éclairé par écrit, des enfants en bonne santé âgés de 6 à 13 semaines ont été inclus. Les nourrissons ont été assignés de manière aléatoire pour recevoir deux doses orales du vaccin HRV ou d'un placebo — la première dose lors de la visite 1 et la seconde lors de la visite 2, un à deux mois plus tard. Après l'administration de la seconde dose, la cohorte globale a été suivie pendant une durée médiane de 100 jours après la première dose pour l'évaluation de tout événement indésirable, y compris la survenue d'une invagination (la cohorte de sécurité évaluée lors de la visite 3), et un sous-groupe de nourrissons a été suivi pendant 9 à 10 mois pour l'évaluation de l'efficacité (la cohorte d'efficacité évaluée lors de la visite 4).

Les cas d'invagination, de gastro-entérite grave et d'événements indésirables graves étaient les événements enregistrés par un système de surveillance actif implémenté six mois avant l'initiation de l'étude dans tous les centres médicaux capables de recevoir des nourrissons présentant ces événements (comme décrit à l'annexe supplémentaire, disponible avec le texte complet de cet article sur [www.nejm.org](http://www.nejm.org)). Les données ont été réenregistrées durant les visites prévues, en cas de manquement dû au système de surveillance actif.

### VACCIN

Le vaccin HRV (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) contenait une médiane de 10<sup>6,5</sup> doses infectantes de culture cellulaire de la souche vaccinale RIX4414. Le placebo contenait les mêmes constituants que le vaccin actif, mais sans le virus vaccinal. Après reconstitution du vaccin ou du placebo avec 1,3 ml de tampon carbonate calcique liquide, une dose orale a été administrée en aveugle à des nourrissons âgés d'environ deux mois, et ensuite lorsqu'ils avaient atteint l'âge de quatre mois. Les nourrissons ont reçu les vaccinations de routine conformément aux réglementations locales ; la vaccination antipoliomyélitique orale a

été administrée au moins deux semaines avant ou après l'administration d'une dose de vaccin HRV.

#### DÉFINITION DES CAS

Tous les cas possibles d'invagination identifiés par surveillance active ont été analysés par un comité d'analyse clinique indépendant des événements indésirables. Au moyen de la définition de cas émanant du Brighton Collaboration Working Group on Intussusception<sup>19</sup> et en restant aveugle par rapport à l'assignation entre groupes étudiés, ce comité a catégorisé les cas d'invagination en avérée, probable ou possible, sur la base de la certitude de diagnostic. Un cas d'invagination avérée nécessitait confirmation chirurgicale ou autopsique ou par l'imagerie, par exemple par un lavement par contraste gazeux ou liquidien ou par échographie abdominale (comme décrit à l'annexe supplémentaire).

La définition du cas clinique d'un épisode de gastro-entérite grave était un épisode de diarrhée (trois selles molles ou aqueuses en 24 heures ou plus), avec ou sans vomissements, nécessitant une hospitalisation de plus d'une journée ou un traitement par réhydratation équivalent au plan B (traitement de réhydratation orale) ou au plan C (traitement de réhydratation intraveineux) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans un centre médical tel qu'un hôpital, une clinique ou un centre de soins de santé rural supervisé. Afin de quantifier la gravité de la gastro-entérite, la même échelle utilisée dans l'évaluation du vaccin contre le rotavirus recombinant rhésus-humain<sup>20</sup> a été implémentée. Il s'agit d'un système de cotation largement utilisé<sup>21</sup> connu sous le nom d'échelle de Vesikari, avec des scores allant de 0 à 20 (les scores les plus élevés indiquant une gravité plus élevée). Un épisode de gastro-entérite avec un score de 11 ou plus était considéré comme un épisode grave.<sup>21</sup>

#### ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

Les événements indésirables graves étaient définis comme la survenue de tout nouveau problème en relation avec la santé, entraînant le décès, mettant l'existence en péril, nécessitant une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, ou entraînant une invalidité ou incapacité. Les événements indésirables graves définis comprenaient donc l'invagination. Les investigateurs ont interrogé les parents sur la survenue d'événements indésirables graves lors de chaque visite de suivi et enregistré cette information. Afin de

standardiser l'enregistrement des événements indésirables graves, les termes médicaux utilisés par les investigateurs ont été analysés à deux niveaux, sur la base du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)<sup>22</sup> : un niveau concernait le " terme préféré " unique, et l'autre concernait la " classe de systèmes d'organes ", qui constitue un regroupement de termes préférés associés.

Un comité indépendant de surveillance des données constitué de cliniciens experts, n'ignorant pas l'assignation entre les groupes étudiés, ainsi qu'un statisticien indépendant, avaient le pouvoir d'interrompre l'étude. Ils ont revu périodiquement tous les événements indésirables graves, y compris l'invagination. Un comité de revue de la sécurité, ignorant le groupe d'assignation de chaque enfant, a revu de manière indépendante tous les cas impliquant un décès, afin de déterminer une cause principale de décès et de déterminer les diagnostics secondaires associés et autres conditions sous-jacentes.

#### ANALYSE DE LABORATOIRE

Des échantillons de selles provenant de chaque enfant atteint de gastro-entérite grave ont été analysés à la recherche du rotavirus au moyen d'un test immuno-enzymatique (Rotaclone, Meridian Bioscience)<sup>23-25</sup> au sein de GlaxoSmithKline Biologicals (détails repris à l'annexe supplémentaire). Le sérotypage du rotavirus et l'identification du virus vaccinal ont été réalisés par une analyse par transcriptase-inverse avec amplification en chaînes par polymérase (reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction, RT-PCR) suivie d'un test d'hybridation inverse au sein du Delft Diagnostic Laboratory.<sup>26</sup> L'analyse des autres entéropathogènes n'était pas intégrée aux protocoles de l'étude et était laissée à la discrétion des investigateurs individuels ou des sites participants.

#### CRITÈRES DE JUGEMENT

Les objectifs de sécurité principaux et secondaires étaient d'évaluer le risque d'invagination avérée dans les 31 jours suivant l'administration de chaque dose de vaccin et d'évaluer la survenue d'événements indésirables graves, y compris l'invagination, durant la totalité de la période d'étude. Le critère d'efficacité principal était la prévention de la gastro-entérite grave à rotavirus, conformément à la définition du cas, à partir de deux semaines après la deuxième dose (c'est-à-dire après l'administration du schéma complet de vaccination), et ce jusque l'âge d'un an. Les critères

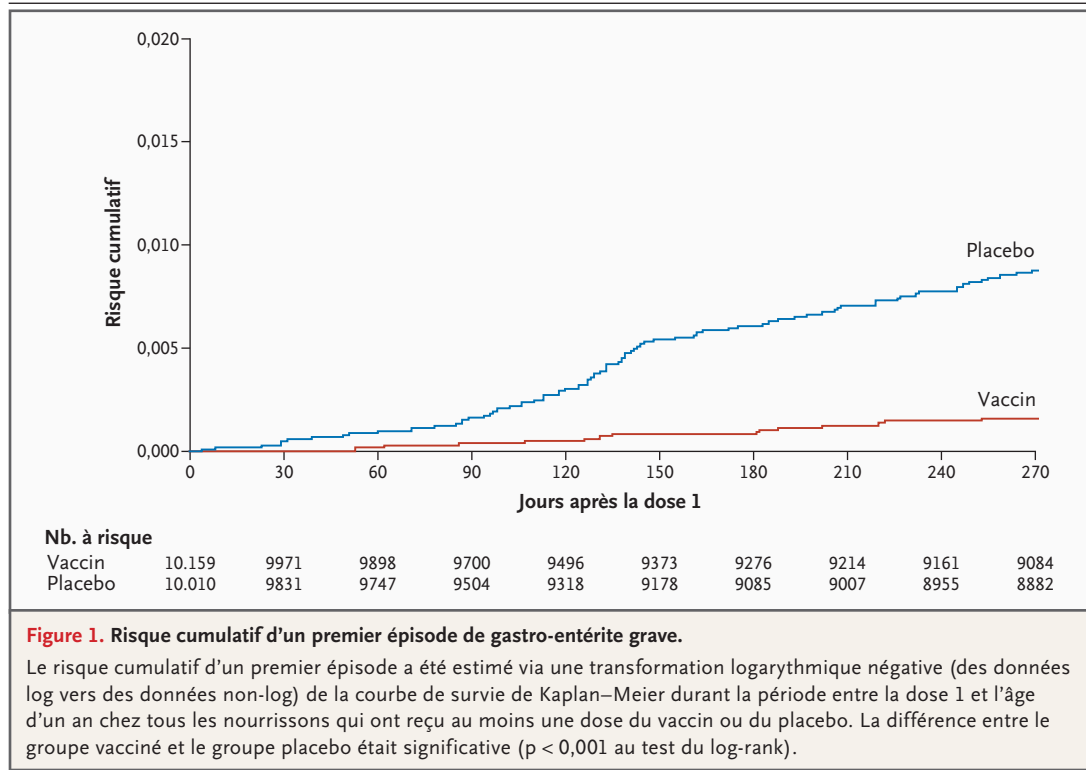
d'analyse secondaires étaient l'efficacité contre la gastro-entérite grave à rotavirus définie conformément à l'échelle de Vesikari, l'efficacité contre la gastro-entérite associée à des types circulants spécifiques de rotavirus, et l'efficacité contre la gastro-entérite grave à rotavirus survenant après la première dose. D'autres critères d'analyse étaient la prévention des hospitalisations dues à une gastro-entérite à rotavirus ou des hospitalisations pour toute autre raison, et la prévention de la gastro-entérite grave, quelle qu'en soit la cause.

**ANALYSE STATISTIQUE**

Le nombre de nourrissons présentant une invagination dans les 31 jours suivant l'administration d'une dose de vaccin ou du placebo, ainsi que durant la totalité de la période de surveillance de sécurité, a été comparé entre les groupes étudiés. Les intervalles de confiance standardisés asymptotiques à 95 % pour la différence de risque entre les groupes et pour le risque relatif dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo ont été calculés.<sup>27</sup> Conformément aux critères préspecifiés, l'objectif de sécurité principal était rempli si l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral de la différence de risque d'invagination dans les 31 jours

suivant la vaccination était inférieur à 6 pour 10 000 et comprenait zéro (comme décrit dans l'annexe supplémentaire). Les événements indésirables graves, les motifs d'hospitalisation et les causes principales de décès ont été catégorisés conformément au système de classification MedDRA et comparés entre les groupes au moyen de l'intervalle de confiance à 95 % standardisé asymptotique bilatéral pour la différence de risque, sans ajustement pour les tests multiples. Un test de score asymptotique bilatéral pour l'hypothèse nulle de taux d'incidence identique dans les deux groupes (niveau alpha, 0,05) a été utilisé pour rechercher les différences potentielles entre les deux groupes. Tous les nourrissons qui ont reçu au moins une dose du vaccin de l'étude ou du placebo ont été inclus dans l'analyse de sécurité.

En postulant un taux d'attaque de 1,5 % pour la gastro-entérite grave à rotavirus dans le groupe placebo,<sup>6</sup> une efficacité réelle du vaccin de 70 %<sup>11</sup> et un taux d'abandon de 10 %, nous avons calculé qu'un échantillon de 20 000 nourrissons offrirait une puissance d'au moins 80 % pour détecter une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'efficacité du vaccin supérieure à 50 %. Le nombre d'enfants inclus a varié selon les pays et les centres, car l'inclusion au-delà d'une



taille minimale de l'échantillon était compétitive.

Dans l'étude d'efficacité, une cohorte conformément au protocole (according-to-protocol) a été utilisée pour calculer l'efficacité du vaccin et a compris des participants qui ont terminé le schéma de vaccination complet, soit deux doses, et pour lesquels l'observance du protocole était complète (comme le montre la figure 1 de l'annexe supplémentaire). La cohorte efficacité globale a été utilisée pour calculer l'efficacité à partir du moment d'administration de la première dose et a inclus tous les nourrissons qui ont reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo. Pour chaque critère de jugement d'efficacité, les pourcentages de nourrissons pour qui au moins un épisode a été rapporté ont été comparés entre les groupes et exprimés en termes de risque relatif. L'efficacité du vaccin a été calculée ainsi que son intervalle de confiance à 95 % au moyen de la formule suivante :  $(1 - \text{risque relatif}) \times 100$ . Les intervalles de confiance à 95 % pour l'efficacité du vaccin ont été dérivés de l'intervalle de confiance exact pour l'odds ratio de Poisson.<sup>28</sup> À l'analyse d'efficacité du vaccin selon chaque sérotype G du virus, les nourrissons ont été dénombrés dans chaque catégorie de type G lorsque plus d'un type G était isolé pour un épisode donné. Le risque cumulatif de premier épisode de gastro-entérite grave à rotavirus entre les groupes comparés a été estimé sous la forme d'une transformation logarithmique

négative de la courbe de survie de Kaplan–Meier.

La valeur de p pour la courbe de risque cumulatif a été calculée au moyen du test du log-rank. Toutes les autres valeurs de p rapportées sont bilatérales pour l'hypothèse nulle d'équivalence des deux groupes de traitement. L'analyse des données a été réalisée au moyen du logiciel SAS (version 8.2) et de Proc-StatXact 5 sous Windows NT 4.0. GlaxoSmithKline Biologicals a géré les données et effectué les analyses, sous contrôle continu des auteurs universitaires. Le manuscrit a été rédigé conjointement par les auteurs de la firme et les auteurs universitaires, garants de l'exactitude et de l'exhaustivité des données rapportées.

## RÉSULTATS

### GROUPES D'ÉTUDE

Un total de 63 225 nourrissons ont été inclus, devant recevoir deux doses du vaccin HRV ou d'un placebo entre le 5 août 2003 et le 12 mars 2004. La cohorte totale (la cohorte sécurité) a été suivie sur le plan de la sécurité jusqu'au 23 juillet 2004, lorsque le dernier sujet a effectué la troisième visite. Au départ de cette cohorte, les 20 169 premiers nourrissons ont été inclus dans l'évaluation d'efficacité et ont été suivis jusqu'à ce qu'ils aient atteint l'âge d'un an (cohorte d'efficacité) (figure 1 de l'annexe supplémentaire). Dans les deux cohortes, les groupes vaccin et placebo étaient simi-

**Tableau 1.** Caractéristique des populations de l'étude, en fonction du groupe étudié.\*

| Caractéristique                               | Étude de sécurité |               | Étude d'efficacité |             |
|---|-------------------|---------------|--------------------|-------------|
|   | Vaccin HRV        | Placebo       | Vaccin HRV         | Placebo     |
| Nourrissons — nb.                             | 31 673            | 31 552        | 10 159             | 10 010      |
| Sexe masculin — nb. (%)                       | 16 105 (50,8)     | 16 150 (51,2) | 5100 (50,2)        | 5160 (51,5) |
| Âge — sem.                                    |                   |               |                    |             |
| À la dose 1                                   | 8,2±2,39          | 8,2±2,39      | 8,4±2,39           | 8,4±2,38    |
| À la dose 2                                   | 15,8±3,75         | 15,8±3,79     | 16,3±3,74          | 16,3±3,78   |
| Au terme du suivi de sécurité ou d'efficacité | 22,7±5,3          | 22,7±5,3      | 50,8±10,4          | 50,5±10,6   |
| Race ou groupe ethnique — nb. (%)†            |                   |               |                    |             |
| Hispanique                                    | 25 729 (81,2)     | 25 648 (81,3) | 8776 (86,4)        | 8651 (86,4) |
| Blanc   | 3 488 (11,0)      | 3 434 (10,9)  | 780 (7,7)          | 738 (7,4)   |
| Autre‡  | 2 456 (7,8)       | 2 470 (7,8)   | 603 (5,9)          | 621 (6,2)   |

\* Les valeurs plus-moins sont des moyennes +/- écart-type. HRV signifie rotavirus humain.

† La race ou le groupe ethnique a été déterminé par les investigateurs.

‡ Les autres races et origines ethniques comprenaient : Africain, Sud-Asiatique, Arabe ou Nord-Africain, Aborigène, Afro-Caraïbien, Caraïbien, race mixte ou Indien.

laire en termes de distribution des sexes et de distribution raciale ou d'origine ethnique, ainsi qu'en termes d'âge moyen au moment de chaque vaccination et à la fin de la période de suivi de sécurité et d'efficacité (tableau 1). Les proportions de nourrissons sortis de l'étude et les raisons de cette sortie étaient similaires dans les deux groupes (figure 1 de l'annexe supplémentaire).

#### INVAGINATION

Dans la cohorte sécurité de 63 225 enfants, 26 cas d'invagination ont été détectés par méthodes de capture-recapture durant la surveillance hospitalière ou par le suivi actif ; 25 cas ont été confirmés comme invagination avérée.<sup>19</sup> Treize cas d'invagination avérée ont été diagnostiqués dans les 31 jours suivant l'administration de l'une des deux doses, six dans le groupe vaccin et sept dans le groupe placebo (taux d'incidence respective, 1,89

et 2,21 pour 10 000 enfants ; différence de risque  $-0,32$  pour 10 000 enfants ; intervalle de confiance à 95 %,  $-2,91$  à  $2,18$  ; risque relatif dans le groupe vacciné,  $0,85$  ;  $p = 0,78$ ) (Tableau 2). Douze cas d'invagination, trois dans le groupe vaccin et neuf dans le groupe placebo, ont été rapportés après la fenêtre de 31 jours (différence de risque,  $-1,91$  pour 10 000 nourrissons ; intervalle de confiance à 95 %,  $-4,58$  à  $0,29$  ;  $p = 0,08$ ). Donc, durant la totalité de la période de surveillance de sécurité (durée médiane, 100 jours après la dose 1), une invagination est survenue chez 9 sujets ayant reçu le vaccin et 16 ayant reçu un placebo (incidence,  $2,84$  et  $5,07$  pour 10 000 nourrissons ; différence de risque  $-2,23$  pour 10 000 nourrissons ; intervalle de confiance à 95 %,  $-5,70$  à  $0,94$  ;  $p = 0,16$ ) (Tableau 2).

Sur les 25 cas d'invagination avérée, 10 sont survenus après la dose 1 (chez trois sujets ayant reçu

**Tableau 2.** Risque d'invagination avérée et autres événements indésirables graves chez les nourrissons qui ont reçu le vaccin ou le placebo.\*

| Événement indésirable  | Vaccin HRV<br>(n = 31 673) |                           | Placebo<br>(n = 31 552) |                           | Différence de risque pour<br>10 000 nourrissons<br>(IC 95 %)† | Risque relatif<br>(IC 95 %)‡ | Valeur<br>de p§ |
|--|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---|------------------------------|-----------------|
|  | Nb<br>d'évé-<br>nements    | Taux<br>d'inci-<br>dence¶ | Nb<br>d'évé-<br>nements | Taux<br>d'inci-<br>dence¶ |   |                              |                 |
| Invagination avérée  |                            |                           |                         |                           |   |                              |                 |
| ≤ 31 jours après l'une<br>ou l'autre dose                        | 6                          | 1,89                      | 7                       | 2,21                      | $-0,32$ ( $-2,91$ à $2,18$ )                                  | $0,85$ ( $0,30$ à $2,42$ )   | $0,78$          |
| ≤ 31 jours après la dose 1                                       | 1                          | $0,31$                    | 2                       | $0,63$                    | $-0,32$ ( $-2,03$ à $1,20$ )                                  | $0,50$ ( $0,07$ à $3,80$ )   | $0,56$          |
| ≤ 31 jours après la dose 2                                       | 5**                        | $1,57$                    | 5††                     | $1,58$                    | $-0,01$ ( $-2,48$ à $2,45$ )                                  | $0,99$ ( $0,31$ à $3,21$ )   | $0,99$          |
| Entre la dose 1 et la<br>visite 3‡‡                              | 9                          | $2,84$                    | 16                      | $5,07$                    | $-2,23$ ( $-5,70$ à $0,94$ )                                  | $0,56$ ( $0,25$ à $1,24$ )   | $0,16$          |
| Événement indésirable grave<br>entre la dose 1 et la<br>visite 3 |                            |                           |                         |                           |   |                              |                 |
| Globalement§§  | 928                        | $290,99$                  | 1047                    | $331,83$                  | $-38,84$ ( $-66,02$ à $-11,73$ )                              | $0,88$ ( $0,81$ à $0,96$ )   | $0,005$         |
| Hospitalisation  | 886                        | $279,73$                  | 1003                    | $317,89$                  | $-38,15$ ( $-64,76$ à $-11,62$ )                              | $0,88$ ( $0,81$ à $0,96$ )   | $0,005$         |
| Décès  | 56                         | $17,68$                   | 43                      | $13,63$                   | $4,05$ ( $-2,15$ à $10,40$ )                                  | $1,30$ ( $0,87$ à $1,93$ )   | $0,20$          |

\* HRV signifie rotavirus humain, et IC intervalle de confiance.

† La différence de risque est représentée par l'incidence dans le groupe vacciné moins l'incidence dans le groupe placebo.

‡ Le risque relatif est le risque dans le groupe vacciné par rapport au risque dans le groupe placebo.

§ Les valeurs de p sont les résultats d'une comparaison entre les groupes au moyen d'un test de score asymptotique bilatéral pour l'hypothèse nulle d'une incidence identique dans les deux groupes (niveau alpha, 0,05).

¶ Le taux d'incidence est le nombre de nourrissons présentant l'événement indésirable grave spécifié, pour 10 000 nourrissons.

|| La fenêtre post-vaccination de 31 jours comprenait le jour de la vaccination et la période de 30 jours qui suivait.

\*\* Données disponibles pour 29 616 nourrissons.

†† Données disponibles pour 29 465 nourrissons.

‡‡ La visite 3 a eu lieu 30 à 90 jours après la dose 2.

§§ Les événements indésirables graves comprenaient tout événement médical néfaste entraînant le décès, mettant la vie en péril, nécessitant une hospitalisation ou le prolongement d'une hospitalisation, ou entraînant une invalidité ou une incapacité. Ces événements ne s'excluaient pas nécessairement mutuellement.

le vaccin et sept sujets ayant reçu le placebo) et 15 sont survenus après la dose 2 (chez six sujets ayant reçu le vaccin et neuf sujets ayant reçu le placebo). Il n'y avait aucun regroupement temporel de cas d'invagination après l'une ou l'autre dose. La plupart des cas (15 sur 25) sont survenus à l'âge de 4 à 5 mois. L'invagination a été réduite par un lavement chez 6 nourrissons (2 sujets du groupe vacciné et 4 sujets du groupe placebo) et par voie chirurgicale chez 19 nourrissons (7 sujets du groupe vacciné et 12 sujets du groupe placebo). Après l'hospitalisation (durée moyenne, cinq jours), tous les nourrissons ont guéri complètement (comme le décrit l'annexe supplémentaire).

#### ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES

Dans la cohorte de sécurité, significativement moins d'événements indésirables graves ont été rapportés dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo (293,0 contre 331,8 événements pour 10 000 nourrissons,  $p = 0,005$ ) (Tableau 2). Les événements indésirables graves en relation avec la gastro-entérite, comme la diarrhée, les vomissements, la déshydratation et le choc hypovolémique ont été rapportés chez moins de sujets vaccinés que de sujets du groupe placebo. Le taux d'hospitalisation a également été moindre dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo (279,7 contre 317,9 hospitalisations pour 10 000 nourrissons,  $p = 0,005$ ) (Tableau 2). Une analyse exploratoire post hoc a révélé une réduction de 42 % (intervalle de confiance à 95 %, 28,6 à 53,1 %) dans le groupe vacciné en ce qui concerne la nécessité d'une hospitalisation pour gastro-entérite ou diarrhée de toute cause durant la période d'observation de 100 jours (100 hospitalisations, contre 179 hospitalisations dans le groupe placebo ;  $p < 0,001$ ).

La mortalité globale n'a pas varié de façon significative entre les sujets du groupe vacciné et les sujets du groupe placebo. Cinquante-six décès sont survenus dans le groupe vacciné et 43 dans le groupe placebo ( $p = 0,20$ ) (Tableau 2) ; 4 et 2, respectivement, étaient en relation avec la diarrhée ( $p = 0,41$ ). Les causes de diarrhée dans ces cas n'ont pas été déterminées, faute de disposer d'échantillons de selles.

Une plus ample analyse des décès stratifiés au niveau des termes préférés MedDRA a suggéré un déséquilibre potentiel des décès par pneumonie parmi les enfants qui ont reçu le vaccin HRV. Ce déséquilibre potentiel a fait l'objet d'une plus

ample investigation. Chez 16 sujets du groupe vacciné et 6 sujets du groupe placebo, la cause principale de décès était en relation avec une pneumonie ( $p = 0,05$ ). Cependant, la distribution des décès en relation avec la pneumonie dans les 31 premiers jours suivant la vaccination ne différait pas de façon statistique entre les deux groupes (sept cas dans le groupe vacciné et trois dans le groupe placebo). Une analyse supplémentaire a montré l'absence de différence entre les deux groupes d'étude en termes de nombre d'événements indésirables graves en relation avec la pneumonie (280 dans le groupe vacciné et 276 dans le groupe placebo), d'hospitalisations globales en relation avec la pneumonie (277 et 273, respectivement) ou d'hospitalisations en rapport avec la pneumonie dans les 31 jours suivant la première dose (99 et 94), dans les 31 jours suivant la seconde dose (49 et 56), ou à tout autre moment. Les données en rétention concernant la cohorte efficacité sont reprises à l'annexe supplémentaire.

#### EFFICACITÉ DU VACCIN CONTRE LA GASTRO-ENTÉRITE GRAVE À ROTAVIRUS

Douze enfants du groupe vacciné et 77 du groupe placebo ont présenté une gastro-entérite grave à rotavirus conformément à la définition clinique (respectivement 2,0 et 13,3 enfants avec au moins un épisode pour 1000 années-nourrisson,  $p < 0,001$ ), ce qui correspond à une efficacité du vaccin de 84,7 % ( $p < 0,001$ ) contre la gastro-entérite grave à rotavirus comprise entre deux semaines après la dose 2 et l'âge d'un an (Tableau 3). Des résultats similaires ont été obtenus en ce qui concerne la cohorte globale des nourrissons qui ont reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo (efficacité du vaccin entre la dose 1 et l'âge d'un an, 81,1 % ; intervalle de confiance à 95 %, 68,4 à 95,3 % ;  $p < 0,001$ ). Une hospitalisation d'au moins une nuit a été nécessaire pour 9 enfants dans le groupe vacciné et 59 dans le groupe placebo (1,5 contre 10,2 hospitalisations pour 1000 années-nourrisson), soit une efficacité du vaccin contre l'hospitalisation pour gastro-entérite grave à rotavirus de 85,0 % ( $p < 0,001$ ) (Tableau 3).

Le risque cumulatif de gastro-entérite grave à rotavirus était significativement moindre dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo, tant à l'analyse *per protocole* (données non reprises) qu'à l'analyse en intention de traiter ( $p < 0,001$  au test du log-rank) (Figure 1). La différence augmentait avec le temps et menait à un risque ap-

**Tableau 3. Efficacité du vaccin HRV contre la gastro-entérite sur la période entre deux semaines après la dose 2 et l'âge d'un an.\***

| Type de gastro-entérite  | Vaccin HRV<br>(n = 9009)               |   | Placebo<br>(n = 8858)                  |   | Risque relatif † | Efficacité du vaccin<br>(IC 95 %) |
|--|--|---|--|---|------------------|-----------------------------------|
|  | Nb. de nourrissons avec<br>≥ 1 épisode | Rapport pour<br>1000 années-nourrissons ‡ | Nb. de nourrissons avec<br>≥ 1 épisode | Rapport pour<br>1000 années-nourrissons ‡ |                  |                                   |
| <b>Grave, selon la définition du cas clinique §</b>  |  |   |  |   |                  |                                   |
| Gastro-entérite à rotavirus  |  |   |  |   |                  |                                   |
| Grave  | 12                                     | 2,0                                       | 77                                     | 13,3                                      | 0,153            | 84,7 (71,7 à 92,4)                |
| Hospitalisation  | 9                                      | 1,5                                       | 59                                     | 10,2                                      | 0,150            | 85,0 (69,6 à 93,5)                |
| Gastro-entérite de quelque cause que ce soit   |  |   |  |   |                  |                                   |
| Grave  | 183                                    | 30,9                                      | 300                                    | 51,7                                      | 0,600            | 40,0 (27,7 à 50,4)                |
| Hospitalisation  | 145                                    | 24,5                                      | 246                                    | 42,4                                      | 0,580            | 42,0 (28,6 à 53,1)                |
| Gastro-entérite due à un sérotype spécifique   |  |   |  |   |                  |                                   |
| G1P[8] ¶   | 3 ¶                                    | 0,5                                       | 36**                                   | 6,2                                       | 0,082            | 91,8 (74,1 à 98,4)                |
| G3P[8], G4P[8], G9P[8]   | 4 ††                                   | 0,66                                      | 31 ‡‡                                  | 5,3                                       | 0,126            | 87,3 (64,1 à 96,7)                |
| G2P[4]   | 6                                      | 1,0                                       | 10 §§                                  | 1,7                                       | 0,590            | 41,0 (-79,2 à 82,4)               |
| <b>Gastro-entérite grave à rotavirus due à un sérotype spécifique, avec un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari ¶¶</b> |  |   |  |   |                  |                                   |
| G1P[8] ¶   | 3                                      | 0,5                                       | 32                                     | 5,5                                       | 0,092            | 90,8 (70,5 à 98,2)                |
| G3P[8], G4P[8], G9P[8]   | 4                                      | 0,7                                       | 30                                     | 5,2                                       | 0,130            | 86,9 (62,8 à 96,6)                |
| G2P[4]   | 5                                      | 0,8                                       | 9                                      | 1,5                                       | 0,546            | 45,4 (-81,5 à 85,6)               |

\* Les nourrissons présentant des épisodes impliquant plus d'un type G isolé ont été inclus dans chacune des catégories détectées. Un isolat du groupe placebo n'a pas pu être sérotypé en raison de la quantité insuffisante de l'échantillon ; un isolat du groupe placebo était négatif à l'analyse par PCR ; et un isolat du groupe placebo n'a pas pu être typé, mais la souche vaccinale a été exclue. HRV signifie rotavirus humain, et IC intervalle de confiance.

† Le risque relatif est le rapport entre l'incidence chez les nourrissons du groupe vacciné ayant présenté au moins un épisode et l'incidence chez les enfants du groupe placebo ayant présenté au moins un épisode.

‡ Le ratio pour 1000 années-nourrissons est le nombre de nourrissons présentant au moins un épisode spécifié pour 1000 nourrissons, sur une année.

§ La définition du cas clinique, selon le protocole de l'étude, était d'un épisode de diarrhée (trois selles molles ou aqueuses en 24 heures ou plus), avec ou sans vomissements, nécessitant une hospitalisation de plus d'une journée ou un traitement par réhydratation équivalent au plan B (traitement de réhydratation orale) ou au plan C (traitement de réhydratation intraveineux) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dans un centre médical tel qu'un hôpital, une clinique ou un centre de soins de santé rural supervisé.

¶ Tous les types G1 isolés étaient du rotavirus de type sauvage.

¶ Le type G1P[8] seul a été isolé chez deux nourrissons ; les types G1P[8] et G9P[8] ont été isolés chez un nourrisson.

\*\* Le type G1P[8] seul a été isolé chez 34 nourrissons ; les types G1P[8] et G9P[8] ont été isolés chez 1 nourrisson ; et les types G1, G2 et G9 ont été isolés chez 1 nourrisson.

†† Le type G3P[8] seul a été isolé chez un nourrisson, le type G4P[8] seul chez un nourrisson et le type G9P[8] seul chez un nourrisson ; les types G1P[8] et G9P[8] ont été isolés chez un nourrisson.

‡‡ Le type G3P[8] seul a été isolé chez 8 nourrissons, le type G4P[8] seul chez 2 nourrissons et le type G9P[8] seul chez 19 nourrissons ; les types G1P[8] et G9P[8] ont été isolés chez 1 nourrisson et les types G1P[8], G2P[4] et G9P[8] chez 1 nourrisson.

§§ Le type G2P[4] seul a été isolé chez neuf nourrissons et les types G1P[8], G2P[4] et G9P[8] ont été isolés chez 1 nourrisson.

¶¶ Les scores sur l'échelle de Vesikari variaient de 0 à 20, les scores les plus élevés indiquant des cas plus graves. Un épisode avec un score de 11 ou plus était considéré comme grave.

proximativement sept fois plus élevé de gastro-entérite grave à rotavirus dans le groupe placebo par rapport au groupe vacciné à l'âge d'un an.

Onze des 12 enfants qui ont présenté des épiso-

des de gastro-entérite grave dans le groupe vacciné et 71 des 77 enfants du groupe placebo avaient un score Vesikari de 11 ou plus, ce qui correspond à une efficacité du vaccin de 84,8 % (p < 0,001).



**Tableau 4.** Efficacité du vaccin HRV contre la gastro-entérite grave à rotavirus, avec un score de Vesikari de 11 à 20 durant la période entre deux semaines après la dose 2 et l'âge d'un an.\*

| Score de Vesikari | Vaccin HRV (n=9009)                |  | Placebo (n=8858)                   |  | Risque relatif† | Efficacité du vaccin (IC 95 %) |
|-------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|--|-----------------|--------------------------------|
|                   | Nb de nourrissons avec ≥ 1 épisode | Rapport pour 1000 années-nourrissons ‡ | Nb de nourrissons avec ≥ 1 épisode | Rapport pour 1000 années-nourrissons ‡ |                 |                                |
| ≥11               | 11                                 | 1,9                                    | 71                                 | 12,2                                   | 0,152           | 84,8 (71,1–92,7)               |
| ≥15               | 7                                  | 1,2                                    | 54                                 | 9,3                                    | 0,127           | 87,3 (71,9–95,1)               |
| ≥19               | 0                                  | 0                                      | 16                                 | 2,8                                    | 0               | 100,0 (74,5–100,0)             |

\* Les scores sur l'échelle de Vesikari allaient de 0 à 20, les scores les plus élevés indiquant des cas plus graves. Un épisode avec un score de 11 ou plus était considéré comme grave. IC indique intervalle de confiance.

† Le risque relatif est le rapport entre l'incidence chez les nourrissons du groupe vacciné ayant présenté au moins un épisode et l'incidence chez les enfants du groupe placebo ayant présenté au moins un épisode.

‡ Le rapport pour 1000 années-nourrissons est le nombre de nourrissons présentant au moins un épisode spécifié pour 1000 nourrissons, sur une année.

Pour les cas plus graves avec des scores entre 11 et 20, l'efficacité du vaccin était plus élevée, atteignant 100 % contre la gastro-entérite la plus grave à rotavirus, définie comme une gastro-entérite avec un score de Vesikari de 19 ou 20 (Tableau 4). Seize épisodes de gastro-entérite grave à rotavirus avec un score de Vesikari de 11 ou plus ont été rapportés entre la dose 1 et la dose 2 (6 dans le groupe vacciné et 10 dans le groupe placebo).

L'efficacité spécifique du type<sup>29</sup> du vaccin contre les souches de type sauvage est indiquée au tableau 3. Son efficacité contre les épisodes à rotavirus graves avec un score de Vesikari de 11 ou plus provoqués par des souches de type G1P[8], homologues à la souche du vaccin, était de 90,8 % ( $p < 0,001$ ). L'efficacité du vaccin contre des souches partageant uniquement l'antigène P[8] (G3P[8], G4P[8], et G9P[8]) était de 87,3 % ( $p < 0,001$ ). Le rotavirus de type G2P[4], ne partageant ni l'antigène G ni l'antigène P avec la souche du vaccin, a été détecté au sein des échantillons provenant de cinq nourrissons dans le groupe vacciné et neuf dans le groupe placebo, soit une efficacité de 41,0 % ( $p = 0,30$ ).

#### EFFET DU VACCIN SUR L'IMPACT DE LA MALADIE DIARRHÉIQUE

L'incidence de la gastro-entérite grave de quelque cause que ce soit nécessitant une réhydratation selon le plan B ou C de l'OMS était de 30,9 pour 1000 années-nourrissons dans le groupe vacciné, contre 51,7 pour 1000 années-nourrissons dans le groupe placebo, soit un taux global de réduction de 40 % parmi les sujets vaccinés ( $p < 0,001$ ). De même, le taux d'hospitalisation pour diarrhée de toute cause était significativement réduit, de

42,0 %, dans le groupe vacciné ( $p < 0,001$ ) (Tableau 3).

#### DISCUSSION

Dans cette grande étude multinationale menée auprès de 20 169 nourrissons pour le volet efficacité et 63 225 nourrissons pour le volet sécurité, le vaccin HRV vivant atténué RIX4414 G1P[8] s'est avéré hautement protecteur contre la gastro-entérite grave à rotavirus et les hospitalisations associées. Ce vaccin contre le rotavirus s'est également avéré sûr en ce qui concerne le risque d'invagination.

Dans le cadre de cette étude, le vaccin n'a pas été associé à un risque accru d'invagination durant une période de 31 jours après l'administration de l'une des deux doses, par rapport au placebo. Vu que la seconde dose était administrée vers l'âge d'incidence maximale de l'invagination dans la population d'Amérique latine,<sup>30-34</sup> le risque d'invagination associé au vaccin HRV pourrait avoir été plus apparent. Cependant, les cas d'invagination après la dose 2 étaient également distribués entre le groupe HRV et le groupe placebo. Non seulement l'estimation de risque observé de -0,32 pour 10 000 nourrissons était inférieure à l'augmentation initiale de risque de 4 pour 10 000<sup>35,36</sup> qui a mené au retrait du vaccin recombinant rhésus-humain tétravalent ; elle est également inférieure à l'estimation de risque de consensus subséquent de 1 sur 10 000<sup>37,38</sup> pour ce vaccin. En satisfaisant aux critères prédéfinis d'un intervalle de confiance à 95 % pour une différence de risque incluant zéro et inférieure à 6 pour 10 000 nourrissons, cette étude montre que le

vaccin HRV, administré suivant un schéma en deux doses à l'âge de deux et quatre mois, est sûr en termes de risque d'invagination. Le taux d'incidence de l'invagination observé dans le groupe placebo (51 pour 100 000 nourrissons) concorde avec les taux rapportés précédemment en Amérique Latine.<sup>30-34</sup> De plus, l'âge lors de l'invagination était similaire chez les nourrissons qui avaient reçu le vaccin et chez ceux qui avaient reçu le placebo — et ce contrairement à l'observation de post-commercialisation menée avec le vaccin recombinant rhésus-humain tétravalent, pour lequel les sujets vaccinés atteints d'invagination tendaient à être plus jeunes que les nourrissons non vaccinés.<sup>35</sup> Ces données suggèrent que le problème d'invagination rencontré avec le vaccin recombinant rhésus-humain tétravalent pourrait avoir été lié à l'utilisation d'une souche rhésus, plutôt qu'à l'administration orale du rotavirus vivant en général.<sup>35,39</sup> Ces observations concordent avec une communication récente, selon laquelle l'infection par le virus de type sauvage n'est pas associée à l'invagination.<sup>40</sup>

Le profil global d'événements indésirables graves était en faveur du vaccin HRV : moins de nourrissons vaccinés que de nourrissons qui ont reçu le placebo ont présenté des événements indésirables graves ou nécessité une hospitalisation suite à des événements indésirables gastro-intestinaux. De nombreuses comparaisons des événements indésirables graves groupés conformément aux termes préférés medDRA (sans ajustement pour la multiplicité) n'ont montré aucun déséquilibre de risque attribuable au vaccin, qui pourrait être confirmé par la revue clinique, ni aucune causalité temporelle ou biologique plausible. On n'a pas observé de différence significative de mortalité globale entre les groupes. Un déséquilibre potentiel observé en ce qui concerne le nombre de décès en relation avec la pneumonie chez les sujets qui ont reçu le vaccin n'a pas été conforté par l'observation d'autres événements indésirables graves en relation avec la pneumonie.

Le vaccin s'est avéré hautement protecteur contre les épisodes de gastro-entérite à rotavirus mesurés par une définition clinique pour la capture du cas se focalisant sur l'hospitalisation et la réhydratation, ainsi que par l'échelle validée de Vesikari,<sup>21</sup> qui inclut des paramètres quantifiables en relation avec la diarrhée, les vomissements, la fièvre, la déshydratation et l'hospitalisation. Les efficacités observées avec deux doses de ce vac-

cin HRV – 85 % contre les épisodes graves de gastro-entérite à rotavirus et 100 % contre les épisodes plus graves – sont similaires à celles observées lors d'une étude antérieure du vaccin HRV menée au Brésil, au Mexique et au Venezuela,<sup>17,18</sup> et à celle d'une étude en trois doses du vaccin recombinant rhésus-humain tétravalent menée au Venezuela.<sup>41</sup> Les résultats concordent également avec des données indiquant que deux infections par le virus de type sauvage sont pleinement protectrices contre les épisodes ultérieurs de maladie grave.<sup>42</sup>

Le vaccin vivant atténué a protégé contre les sérotypes courants circulant en Amérique Latine et aux Caraïbes. Un niveau élevé de protection (efficacité du vaccin, 91 %) a été démontré contre les rotavirus homologues G1P[8], qui comportent deux protéines de capsides externes (VP4 et VP7) et une protéine de capsid interne (VP6) antigéniquement similaires à celles du vaccin HRV.<sup>29</sup> Il a également bien protégé contre les souches partageant uniquement le génotype P[8] (l'antigène VP4) et l'antigène VP6 (efficacité du vaccin, 87 %). La protection contre les souches de rotavirus ne présentant aucun des antigènes des capsides externes ou internes du vaccin HRV semblait plus faible (efficacité du vaccin, 45 %). Cependant, dans une méta-analyse incluant les résultats de cette étude et de deux études de phase 2 menées en Finlande<sup>16</sup> et en Amérique Latine<sup>17</sup> (toutes basées sur des méthodes et critères d'efficacité identiques), l'efficacité du vaccin contre le type G2P[4] était de 67 % (intervalle de confiance à 95 %, 15 à 87 %),<sup>43</sup> ce qui indique que le vaccin peut également protéger, fut-ce dans une moindre mesure, contre des souches qui ne partagent pas les épitopes G ou P avec la souche du vaccin.

Une observation importante en termes de santé publique est le fait que le vaccin HRV a conféré une protection de 42 % contre l'hospitalisation pour gastro-entérite quelle qu'en soit la cause. Ceci représente une réduction significative de la charge globale liée à la gastro-entérite. Avec le fait que des rotavirus n'ont été détectés que chez 26 % des cas de gastro-entérite grave dans le groupe témoin, la protection de 42 % observée était supérieure à ce qui était attendu. La protection supplémentaire pourrait s'expliquer en partie par des infections à rotavirus non détectées par les tests immuno-enzymatiques.<sup>42</sup> Dès lors, il semble que le poids de la maladie provoquée par le rotavirus est beaucoup plus important que ce que reflète l'incidence des hospitalisations associées au ro-

tavirus calculée sur la base de la détection d'antigènes dans les selles. Cette discordance entre résultats spécifiques et résultats non spécifiques pourrait s'explorer au moyen du RT-PCR, une méthode plus sensible, afin de détecter le rotavirus dans les échantillons de selle<sup>26</sup> ou par des études au moyen de sondes, comme cela a été rapporté pour d'autres vaccins, notamment les vaccins contre *Haemophilus influenzae* de type b et contre *Streptococcus pneumoniae*.<sup>44</sup>

La réduction observée de la fréquence de la gastro-entérite grave, quelle qu'en soit la cause, et la protection importante contre la gastro-entérite grave due au rotavirus G1P[8] et non-G1P[8] indiquent la valeur potentielle du vaccin HRV en termes de santé publique. Les efforts devront à présent se concentrer sur la mise à disposition de ce vaccin pour nourrissons dans le cadre des programmes de vaccination de routine, particulièrement dans les zones où le rotavirus est associé à une proportion importante de la morbidité et de la mortalité infantile. L'usage large de ce vaccin nécessitera l'implémentation parallèle d'une surveillance post-commercialisation, y compris des investigations de suivi des décès chez les sujets recevant le vaccin, afin de répondre à une série de questions toujours ouvertes. Vu qu'il a été démontré que l'initiation de l'administration du vaccin recombinant rhésus-hu-

main tétravalent à des nourrissons après l'âge de 90 jours augmente de manière considérable la fréquence de l'invagination,<sup>45</sup> une des questions qui devront être surveillées dans le futur est la sécurité en relation avec l'invagination, lorsque le vaccin est utilisé chez des enfants plus âgés. Une autre question importante toujours sans réponse est l'efficacité contre d'éventuels nouveaux sérotypes émergents, partageant ou ne partageant pas d'antigène de capsid avec le virus du vaccin.<sup>46</sup>

Avec le soutien de GlaxoSmithKline Biologicals, qui a financé et coordonné l'étude.

Les Docteurs Ruiz-Palacios, Velázquez, Ortega-Barría, Pavia-Ruz, Nuñez, Sáez-Llorens et Vergara déclarent avoir reçu un soutien financier de GlaxoSmithKline Biologicals ; le Docteur Linhares, des honoraires de conférence de GlaxoSmithKline Biologicals ; le Docteur López, des honoraires de consultation, de conférence et un soutien financier de GlaxoSmithKline Biologicals ; le Docteur Macías-Parra, des honoraires de conférence et un soutien financier de GlaxoSmithKline Biologicals ; le Docteur Richardson, des honoraires de consultation et un soutien financier de GlaxoSmithKline Biologicals ; le Docteur Vesikari, des honoraires de consultation et de conférence et un soutien financier de GlaxoSmithKline Biologicals et un soutien financier de Merck Sharp & Dohme ; et le Docteur O'Ryan, des honoraires de consultation et de conférence de GlaxoSmithKline Biologicals. Aucun autre conflit d'intérêt potentiel relatif à cet article n'a été rapporté.

Nous exprimons notre reconnaissance aux enfants et aux familles qui ont participé à cette étude, à Karin Hardt pour ses contributions au schéma de l'étude, à Francis Van Brusteghem pour la gestion globale de l'étude ainsi qu'à Fernando Aguirre et Silvina Santucho pour la gestion régionale de l'étude.

#### ANNEXE

Les affiliations des auteurs sont les suivantes : the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, México Distrito Federal, Mexico (G.M.R.-P.); Sección Enfermedades Entéricas, Instituto de Biomedicina-Fuvesin, Carmelitas, Caracas, Venezuela (I.P.-S.); Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México Distrito Federal, Mexico (F.R.V.); Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina (H.A.); GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium (T.B., B.C., P.G., J.P.Y., S.D., N.T., A.B., B.D.V.); GlaxoSmithKline Biologicals, Latin America, Rio de Janeiro (S.C.C., R.C.); Carlos Chagas Institute, Rio de Janeiro (S.C.C.); Universidad Nacional Autónoma de León, León, Nicaragua (F.E.); GlaxoSmithKline, King of Prussia, Pa. (B.L.I.); GlaxoSmithKline, México Distrito Federal, Mexico (Y.C.); Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministry of Health, Belém, Pará, Brazil (A.C.L.); Clinica Materno Infantil Los Farallones, Cali, Colombia (P.L.); Instituto Nacional de Pediatra, México D.F., Mexico (M.M.-P.); Institute for Advanced Scientific Investigations and High Technology Services, Panama, Panama (E.O.-B.); Hospital Infantil de Mexico, México Distrito Federal, Mexico (V.R.); Infectóloga Pediatra, Hospital de Especialidades, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras (D.M.R.-M.); Hospital Nuestra Señora de la Altagracia, Santa Domingo, Dominican Republic (L.R.); Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera-Insalud, Universidad de Carabobo, Servicio de Hidratación del Hospital de Niños, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela (B.S.); Departamento de Medicina Experimental, Universidad Nacional Autónoma de México, México Distrito Federal, Mexico (N.P.-R.); Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Cuernavaca Morelos, Mexico (J.S.); GlaxoSmithKline, Buenos Aires, Argentina (R.R.); Hospital General de Durango, Durango, Mexico (J.C.T.); GlaxoSmithKline, San José, Costa Rica (P.R.); Universidad de Concepción, Concepción, Chile (E.N.); Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, México Distrito Federal, Mexico (M.L.G.); Infectious Disease Department, Hospital del Niño, Panama, Panama (X.S.-L.); Universidad de Valparaíso, Faculty of Medicine, Preclinical Department, Valparaíso, Chile (R.F.V.); University of Tampere Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland (T.V.); and Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago (M.O.).

Les participants à l'étude Human Rotavirus Vaccine Study étaient les suivants : **Publication Steering Committee:** M. O'Ryan, G. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, A.C. Linhares, F.R. Velázquez, X. Sáez-Llorens, T. Vesikari, N. Tornieporth, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, S. Damaso, R. Clemens, B.L. Innis, B. De Vos, P. Gillard, and A. Bouckennooghe. **Investigators or Coinvestigators:** *Argentina* (4671 participants): H. Abate; *Brazil* (3218 participants): A.C. Linhares; *Chile* (3458 participants): M. O'Ryan, E. Nuñez, and R.F. Vergara; *Colombia* (3910 participants): P. Lopez; *Dominican Republic* (4056 participants): L. Rivera; *Finland* (2060 participants): T. Vesikari; *Honduras* (4195 participants): D.M. Rivera-Medina; *Mexico* (13,245 participants): F.R. Velázquez, M. Macías-Parra, J.C. Tinoco, G.M. Ruiz-Palacios, N. Pavia-Ruz, V. Richardson, J. Salmerón, C. Aranza, E. Nandi, L.M. Guerrero, R. Borgaro, and P. Ramírez; *Nicaragua* (4057 participants): F. Espinoza; *Panama* (4061 participants): E. Ortega-Barría and T. de León; *Peru* (12,044 participants): C.F. Lanata; and *Venezuela* (4250 participants): B. Salinas

and I. Pérez-Schael. **Medical Advisors:** A. Abdelnour, Y. Cervantes, M. Navarrete, J.C. Ovalle, M. Pulkkinen, P. Rubio, R. Rüttimann, N. Sanchez, and J.P. Yarzabal. **Contributors:** *Study development:* T. Breuer, B. Cheuvar, S.A. Costa Clemens, B. De Vos, P. Gillard, B.L. Innis, and N. Tornieporth (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium and Brazil). *Acquisition or interpretation of data:* G.M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F.R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S. Costa Clemens, B. Cheuvar, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, Y. Cervantes, A.C. Linhares, P. López, M. Macías-Parra, E. Ortega-Barría, V. Richardson, D.M. Rivera-Medina, L. Rivera, B. Salinas, N. Pavia-Ruz, J. Salmerón, R. Rüttimann, J.C. Tinoco, P. Rubio, E. Nuñez, M.L. Guerrero, J.P. Yarzabal, S. Damaso, N. Tornieporth, X. Sáez-Llorens, R.F. Vergara, T. Vesikari, A. Bouckennooghe, R. Clemens, B. De Vos, and M. O'Ryan. *Revision and final approval of the manuscript:* G.M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F.R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S. Costa Clemens, B. Cheuvar, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, Y. Cervantes, A.C. Linhares, P. López, M. Macías-Parra, E. Ortega-Barría, V. Richardson, D.M. Rivera-Medina, L. Rivera, B. Salinas, N. Pavia-Ruz, J. Salmerón, R. Rüttimann, J.C. Tinoco, P. Rubio, E. Nuñez, M.L. Guerrero, J.P. Yarzabal, S. Damaso, N. Tornieporth, X. Sáez-Llorens, R.F. Vergara, T. Vesikari, A. Bouckennooghe, R. Clemens, B. De Vos, and M. O'Ryan. *Statistical analyses:* B. Cheuvar and S. Damaso (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). *Technical writing assistance:* D. Shirgaonkar (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). *Coordination of manuscript submission and revision:* A. Ali (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium) and L. Rouxhet (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). **Central Study Coordinators:** A. Acero, V.A. Alvarez, F. Cubas, L. Diaz, P. Dieryck, T. Herremans, P. Maldini, M. del Carmen Martinez, M. Medina, C. Rassofer Padilla, V. Reynaert, L.E. Rodriguez, M. Rojas, A. Sabillon, S. Sumanen, D. Valera, and I. Zenteno. **Independent Data-Monitoring Committee:** K. Kotloff (University of Maryland), C. de Quadros (Albert B. Sabin Vaccine Institute), Z.A. Bhutta (Aga Khan University, Pakistan), W. Blackwelder, G. Hussey (University of Cape Town, South Africa), B. Ivanoff (Résidence les Ronsiers, Switzerland), J.I. Santos Preciado (Hospital Infantil de Mexico, Mexico), and M. Comblain (S.-Clinica, Belgium). **Clinical Events Committee:** J. Bines (University of Melbourne, Australia), G.V. Fascinetto (Hospital Infantil de Mexico, Mexico), and M. De Campo (Monash Medical Centre, Victoria, Australia). **Safety Review Committee:** F. Cutts (Medical Research Council, United Kingdom), F. Zepp (University of Mainz, Germany), and C. Alpuche (National Autonomous University of Mexico, Mexico).

## RÉFÉRENCES

- Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodriguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:Suppl:S149-S155.
- Guardado JAA, Clara WAW, Turcios RM, et al. Rotavirus in El Salvador: an outbreak, surveillance and estimates of disease burden, 2000-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S156-S160.
- Salinas B, Gonzalez G, Gonzalez R, Escalona M, Materan M, Schael IP. Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S161-S167.
- O'Ryan M, Perez-Schael I, Mamani N, et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 685-93.
- Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America: anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:371-7.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
- Parashar U. Session 1: epidemiology and disease burden. In: Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium, Mexico City, July 7-9, 2004:6.
- Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:2-3.
- Vaccine research and development: rotavirus vaccines for developing countries. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:35-40.
- Intussusception among recipients of rotavirus vaccine — United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577-81.
- Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
- Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004;22:2836-42.
- Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998;16:381-7.
- Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 287-90.
- Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis* 2002;186:1487-9.
- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:937-43.
- Salinas B, Schael IP, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:807-16.
- De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S179-S182.
- Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:569-74.
- Santosham M, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 1997;131:632-8.
- Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-67.
- MedDRA Maintenance and Support Services Organization home page. Reston, Va.: MedDRA MSSO, 2005. (Accessed December 9, 2005, at <http://www.meddrasso.com>.)
- Bresee J, Fang Z-Y, Wang B, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2004;10: 988-95.
- Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J Clin Microbiol* 2000;38: 2784-7.
- Hsu VP, Staat MA, Roberts N, et al. Use of active surveillance to validate International Classification of Diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics* 2005;115:78-82.
- Pang XL, Joensuu J, Hoshino Y, Kapikian AZ, Vesikari T. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetavalent vaccine: implications for vaccine efficacy analysis. *J Clin Virol* 1999; 13:9-16.
- Miettinen O, Nurminen N. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985; 4:213-66.
- Tang ML, Ng HK. Comment on: confidence limits for the ratio of two rates based on likelihood scores: non-iterative method. *Stat Med* 2004;23:685-92.
- Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8:305-31.
- Lucero Y, Valenzuela MT, O'Ryan M. Clinical and epidemiological profile of intestinal intussusception among in-

- fants of metropolitan Santiago. *Rev Med Chil* 2004;132:565-72. (In Spanish.)
31. O'Ryan M, Lucero Y, Pena A, Valenzuela MT. Two year review of intestinal intussusception in six large public hospitals of Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:717-21.
  32. Abate H, Linhares AC, Venegas G, et al. A multi-center study of intussusception in Latin America: first year results. Presented at the International Congress of Pediatrics, Cancun, Mexico, August 15-20, 2004 (paper).
  33. Perez-Schael I, Escalona M, Salinas B, Materan M, Perez ME, Gonzalez G. Intussusception-associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:234-9.
  34. Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:363-5.
  35. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
  36. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:410-6.
  37. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis* 2003;187:1301-8.
  38. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
  39. Heaton PM. Overview: characteristics of the investigational pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (PRV): primary efficacy and safety results of the large-scale Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST). Presented at the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta, February 10-11, 2005.
  40. Velázquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Muñoz O. Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S173-S178.
  41. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997; 337: 1181-7. [Erratum, *N Engl J Med* 1998; 338:1002.]
  42. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
  43. Perez-Schael I, Linhares AC, Vesikari T, et al. Two doses of the human attenuated rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix) show heterotypic protection in Latin America and Europe. In: Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., December 16-19, 2005 (poster) (in press).
  44. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, et al. Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005;365:43-52.
  45. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192: Suppl 1:S36-S43.
  46. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.