

ARTICLE ORIGINAL

Sécurité et efficacité d'un vaccin pentavalent contre le rotavirus humain-bovin réassorti (WC3)

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D., Pierre Van Damme, M.D., Ph.D., Mathuram Santosham, M.D., M.P.H., Zoe Rodriguez, M.D., Michael J. Dallas, Ph.D., Joseph F. Heyse, Ph.D., Michelle G. Goveia, M.D., M.P.H., Steven B. Black, M.D., Henry R. Shinefield, M.D., Celia D.C. Christie, M.D., M.P.H., Samuli Ylitalo, M.D., Robbin F. Itzler, Ph.D., Michele L. Coia, B.A., Matthew T. Onorato, B.S., Ben A. Adeyi, M.P.H., Gary S. Marshall, M.D., Leif Gotheffors, M.D., Dirk Campens, M.D., Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H., Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D., John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., et Penny M. Heaton, M.D., pour le groupe d'étude Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)

RÉSUMÉ

GÉNÉRALITÉS

Le rotavirus est une cause majeure de gastro-entérites et de décès chez les enfants de par le monde.

MÉTHODES

Nous avons étudié des nourrissons en bonne santé, âgés d'environ 6 à 12 semaines, que nous avons randomisés en deux groupes : un premier groupe a reçu trois doses orales de vaccin vivant pentavalent contre le rotavirus humain-bovin réassorti (souche WC3), contenant les sérotypes humains G1, G2, G3, G4 et P[8] ; un deuxième groupe a reçu un placebo, à des intervalles de 4 à 10 semaines, selon un protocole en aveugle. Une surveillance active a été réalisée, afin d'identifier les sujets présentant des événements indésirables graves ou autres.

RÉSULTATS

Les 34 035 nourrissons du groupe vaccin et les 34 003 du groupe placebo ont fait l'objet d'une surveillance des événements indésirables graves. Une invagination est survenue chez 12 sujets du groupe vaccin et chez 15 sujets du groupe placebo dans l'année suivant la première dose ; notamment pour 6 sujets du groupe vaccin et 5 sujets du groupe placebo, une invagination s'est manifestée dans les 42 jours suivant l'administration de l'une ou l'autre des doses (risque relatif, 1,6 ; intervalle de confiance à 95 %, de 0,4 à 6,4). Le vaccin a réduit de 94,5 % la fréquence des hospitalisations et des consultations dans les services d'urgence pour cause de gastro-entérite à rotavirus de sérotype G1-G4 survenant 14 jours ou davantage après l'administration de la troisième dose (intervalle de confiance à 95 %, de 91,2 à 96,6 %). Dans le cadre d'une sous-étude emboîtée, l'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus de sérotypes G1-G4 tout au long de la première saison complète de rotavirus suivant la vaccination atteignait 74 % (intervalle de confiance à 95 %, de 66,8 à 79,9 %). L'efficacité contre les gastro-entérites sévères était de 98 % (intervalle de confiance à 95 %, de 88,3 à 100 %). Le vaccin a réduit de 86 % la fréquence des consultations externes pour gastro-entérite à rotavirus de sérotype G1-G4 (intervalle de confiance à 95 %, de 73,9 à 92,5 %).

CONCLUSIONS

Ce vaccin s'est avéré efficace en matière de prévention des gastro-entérites à rotavirus, en diminuant les infections sévères et les contacts relatifs aux soins de santé. Le risque d'invagination était similaire dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo. (Numéro ClinicalTrials.gov, NCT00090233.)

University of Tampere Medical School, Tampere, Finland (T.V., S.Y., A.K.); Center for Pediatric Research, Eastern Virginia Medical School, Norfolk (D.O.M.); Division of Pediatric Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence (P.D.); Center for the Evaluation of Vaccination, University of Antwerp, Antwerp, Belgium (P.V.D.); Center for American Indian Health, Department of International Health, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore (M.S., J.P.W., K.L.O.); University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan (Z.R.); Merck Research Laboratories, West Point, Pa. (M.J. Dallas, J.F.H., M.G.G., R.F.I., M.L.C., M.T.O., B.A.A., M.J. DiNubile, J.W.B., P.M.H.); Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland, Calif. (S.B.B.); Institute of Vaccine and Pharmacologic Research in San Francisco, San Francisco (H.R.S.); Department of Pediatrics, University of the West Indies, Kingston, Jamaica (C.D.C.C.); Department of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Ky. (G.S.M.); Department of Clinical Sciences Pediatrics, Umea University, Umea, Sweden (L.G.); Sanofi Pasteur Merck, Sharp & Dohme, Lyon, France (D.C.); Children's Hospital and University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia (H.F.C., P.A.O.). Les demandes de tirés à part doivent être adressées à Merck Research Laboratories, P.O. Box 4, UNC-151, West Point, PA 19486, ou à penny_heaton@merck.com.

N Engl J Med 2006;354:23-33.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

LE ROTAVIRUS EST LE PRINCIPAL RESPONSABLE des hospitalisations et décès qui surviennent pour cause de gastro-entérite aiguë chez les nourrissons et les jeunes enfants à travers le monde. Plus de 2 millions d'hospitalisations et près d'un demi million de décès sont attribués à cette infection chaque année.^{1,2} La stratégie qui consiste à prévenir le rotavirus par la vaccination découle d'études ayant démontré que l'infection à rotavirus de type sauvage induisait une immunité contre les gastro-entérites à rotavirus ultérieures.³⁻⁶ L'infection à rotavirus primaire apporte une protection conséquente contre les gastro-entérites provoquées par le même sérotype et contre les formes sévères de la maladie, quel que soit le sérotype. Les quatre sérotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G4P[8] sont ceux pour lesquels la prévalence est la plus forte, et ils comptent pour plus de 80 % des cas de pathologies à rotavirus humain dans le monde.^{7,8}

En 1998, un vaccin tétravalent contre le rotavirus rhésus-humain réassorti (RRV-TV ; RotaShield, Laboratoires Wyeth) a été breveté et recommandé pour immuniser en routine les nourrissons aux États-Unis.⁹ Peu de temps après, on a reconnu l'existence d'un rapport entre l'utilisation du vaccin et la survenue d'invaginations intestinales, une maladie peu fréquente dont l'incidence habituelle est de 18 à 56 cas par 100 000 nourrisson-années au cours de la première année de vie.¹⁰⁻¹³ C'est pendant la période de 3 à 14 jours après l'administration de la première dose, ainsi que dans les 3 à 7 jours suivant la seconde dose, que le risque s'est avéré être le plus élevé. Des experts ont estimé que le risque d'invagination lié au RRV-TV auquel la population était exposée s'élevait à environ 1 pour 10 000 receveurs.¹⁴ Le RRV-TV a également été associé à de la fièvre, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et à des fèces sanguinolentes.¹⁵⁻¹⁸ Il a été volontairement retiré du marché en octobre 1999.¹⁹

Les initiatives de développement d'un vaccin contre le rotavirus humain-bovin réassorti se sont poursuivies, en raison de la nécessité d'un vaccin sûr et efficace contre ce virus et en raison de l'importance d'un tel vaccin pour la santé publique.¹⁹⁻²¹ Dans le cadre d'essais cliniques de phase 2, diverses formulations du vaccin contre le rotavirus humain-bovin réassorti ont permis de prévenir environ 70 % des épisodes de gastro-entérites à rotavirus, tous niveaux de sévérité confondus, et 100 % des épisodes infectieux sévères.^{22,23} À l'inverse des

constatations faites avec le RRV-TV, les groupes vaccin et placebo ont, de manière générale, connu une incidence similaire de fièvre et de symptômes gastro-intestinaux. L'absence de lien apparent entre une invagination et l'infection à rotavirus humain de type sauvage,^{24,25} qui témoigne du fait que l'invagination n'est pas nécessairement associée à tous les rotavirus, a aussi encouragé la poursuite du développement du vaccin humain-bovin réassorti.

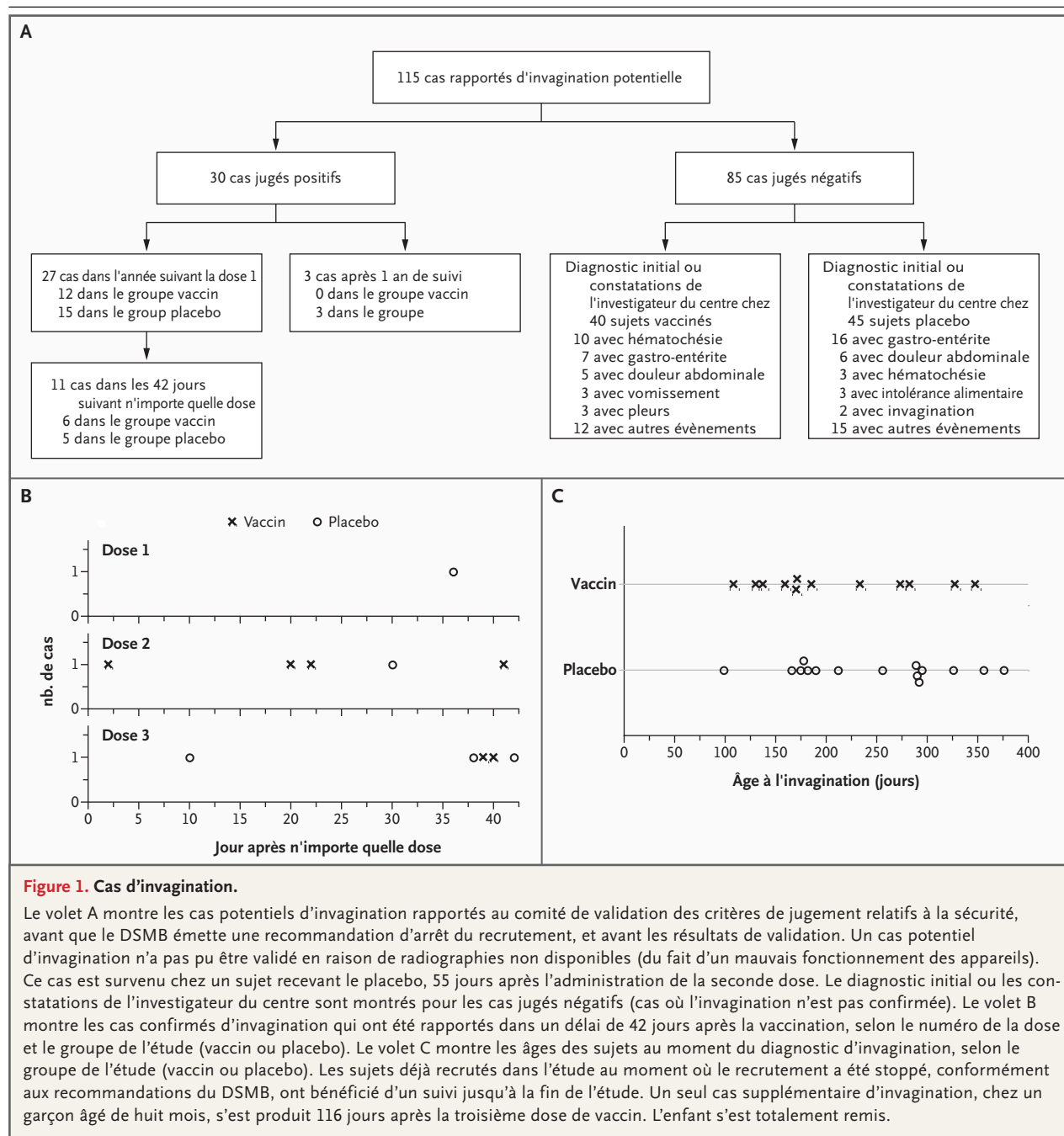
Nous rapportons les résultats de l'essai REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial), un essai randomisé et contre placebo sur un vaccin vivant pentavalent (G1, G2, G3, G4 P[8]) contre le rotavirus humain-bovin (WC3) réassorti et administré par voie orale (RotaTeq, Merck). L'essai comprenait une évaluation de la sécurité du vaccin à l'égard de l'invagination et d'autres événements indésirables, une évaluation de son efficacité en matière de prévention de la gastro-entérite à rotavirus, et une évaluation de l'utilisation associée de ressources de soins de santé.

MÉTHODES

PLAN DE L'ÉTUDE

L'étude était randomisée et a été menée en double aveugle (avec insu du promoteur) et contre placebo entre 2001 et 2004 dans 11 pays (détails dans la partie I de l'annexe supplémentaire disponible avec le texte intégral de cet article sur www.nejm.org). Le protocole a été approuvé par les comités d'éthique des centres participants, et un parent ou tuteur de chaque participant a donné un consentement éclairé par écrit avant le recrutement. Étaient éligibles les nourrissons en bonne santé et âgés de 6 à 12 semaines. Les nourrissons étaient exclus s'ils avaient reçu un vaccin antipoliomyélitique oral dans les 42 jours précédant la date prévue d'administration de la première dose, ou s'il était envisagé d'administrer un vaccin antipoliomyélitique oral pendant le déroulement de l'étude. Il n'y avait aucune restriction relative à l'administration concomitante d'autres vaccins autorisés ou à l'allaitement.

Cette étude était conçue pour évaluer la sécurité à l'égard de l'invagination. La taille importante de l'échantillon nous a également offert l'opportunité d'évaluer l'efficacité du vaccin en matière de réduction du besoin d'hospitalisation ou de consultation dans les services d'urgence pour cause de gastro-entérite à rotavirus. Des sous-études emboî-



tées dans l'étude de grande envergure ont été conçues dans le but d'évaluer la sécurité par rapport à l'ensemble des événements indésirables (la sous-étude de sécurité détaillée), ainsi que l'immunogénicité et l'efficacité contre la gastro-entérite à rotavirus, tous degrés de sévérité confondus (la sous-étude d'efficacité clinique) (Figure 1A de l'annexe

supplémentaire). Les centres utilisés pour chaque sous-étude ont été choisis de façon prospective.

L'essai (protocole Merck V260-006) a été conçu, géré et analysé par le promoteur, en collaboration avec les investigateurs externes, les membres du DSMB (Data and Safety Monitoring Board) et du comité de validation des critères de jugement rela-

tifs à la sécurité (cités dans la partie I de l'annexe supplémentaire). Les investigateurs avaient accès à l'intégralité des données de l'étude. Ce rapport a tout d'abord été rédigé par les docteurs Vesikari, Dallas, DiNubile et Heaton, puis a été revu et approuvé par chaque co-auteur. Le service de santé indien a approuvé le protocole, mais n'a pas été autrement impliqué dans l'étude.

VACCIN

Le vaccin pentavalent vivant contre le rotavirus contenait cinq rotavirus réassortis de type humain-bovin, chacun étant constitué d'une souche bovine WC3 avec des protéines de surface virales correspondant aux sérotypes G1, G2, G3, G4, et P[8] du rotavirus humain.²⁶ Les virus réassortis ont été mis en suspension dans un tampon citrate de sodium et phosphate liquide, à un titre viral total d'environ $6,7 \times 10^7$ à $12,4 \times 10^7$ unités infectieuses par dose. Les nourrissons ont été randomisés, dans un rapport de 1 pour 1, à trois doses de 2 ml de vaccin ou d'un placebo impossible à distinguer visuellement, par voie orale, à un intervalle de 4 à 10 semaines à chaque fois. Les doses étaient administrées tout au long de l'année.

ÉVALUATION DE L'INVAGINATION ET DES AUTRES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

Les sujets ont tous fait l'objet d'une surveillance relative aux événements indésirables graves, notamment à l'invagination, au minimum sur les 42 jours qui suivaient l'administration de chaque dose. Les événements indésirables graves, les décès et les cas d'invagination en rapport avec le vaccin ont été rapportés jusqu'à la fin de l'étude. Les données de sécurité ont été obtenues par le biais d'une surveillance active ; les parents ou tuteurs légaux ont été interrogés à propos des invaginations et des événements indésirables graves, 7, 14 et 42 jours après l'administration de chaque dose, puis toutes les six semaines pendant un an à compter de la première dose. Les sujets pour lesquels les vaccinations avaient été interrompues précocement ont bénéficié d'un suivi de sécurité complet. Lorsqu'ils étaient disponibles, des échantillons de fèces en provenance de nourrissons présentant une invagination ont été soumis à un dosage immunoenzymatique des antigènes de rotavirus.²⁷ Dans le cadre de la sous-étude de sécurité détaillée, il a été également demandé aux parents ou tuteurs de noter la température de leur enfant et le nombre d'épisodes de vomissements ou de diarrhées,

pour chacun des 7 jours qui suivaient l'administration de chaque dose, ainsi que tous les événements indésirables se manifestant dans un délai de 42 jours après chaque dose. L'éventuelle excrétion fécale de souches vaccinales dans les quatre à six jours suivant l'administration de chaque dose a été contrôlée dans un sous-groupe de sujets auprès de centres présélectionnés, sans considération de symptômes, par culture virale au moyen d'un test sur plaque et d'un typage par électrophorèse de l'ARN.²⁸

VALIDATION DES CAS D'INVAGINATION ET RÔLE DU DSMB

Tous les cas de suspicion d'invagination ont été rapportés à un comité de validation indépendant soumis à l'insu, qui était composé d'un chirurgien pédiatrique, d'un radiologue spécialisé en pédiatrie et d'un pédiatre fort d'une très grande expérience en médecine d'urgence. Le comité validait les cas éventuels d'invagination en fonction d'une définition présélectionnée qui exigeait la confirmation du diagnostic par radiographie, ou lors d'une intervention chirurgicale ou d'une autopsie.

L'insu relatif au groupe de traitement était levé par le DSMB pour les cas d'invagination validés comme étant positifs, au fur et à mesure qu'ils étaient rapportés, ceci afin de permettre la prise de décisions à propos de la poursuite de l'étude. Les directives générales du comité stipulaient l'arrêt prématuré de l'étude en cas de constatation d'un risque d'invagination significativement plus élevé parmi les sujets recevant le vaccin, par rapport aux sujets sous placebo (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, $> 1,0$) au cours du contrôle intermédiaire effectué sur la période des 7 jours ou 42 jours suivant l'administration de l'une ou l'autre des doses.

Le DSMB a également émis des recommandations portant sur un achèvement du recrutement global en fonction de la satisfaction du critère associé à l'hypothèse de sécurité principale, laquelle disait que le vaccin n'entraînerait pas un accroissement du risque d'invagination dans un délai de 42 jours après l'administration de chaque dose. L'étude appliquait une approche séquentielle par groupes,²⁹ avec un recrutement minimum de 60 000 sujets et le recrutement séquentiel de groupes de 10 000 sujets si les critères statistiques se rapportant à l'hypothèse de sécurité principale n'étaient pas remplis, jusqu'à un nombre maximum de 100 000 sujets.

DÉFINITION D'UN CAS DE GASTRO-ENTÉRITE À ROTAVIRUS

Un cas de gastro-entérite à rotavirus était défini par la production d'au moins trois fèces liquides, ou plus molles que la normale, sur une période de 24 heures, ou la constatation de vomissements intenses, accompagnées de la détection par dosage immuno-enzymatique du rotavirus dans un échantillon de fèces recueilli dans un délai de 14 jours après l'apparition des symptômes. Les sérotypes G étaient identifiés par amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse en une seule étape, suivie d'un séquençage.³⁰ Toutes les fèces s'avérant positives pour le rotavirus devaient être soumises à une recherche des souches du vaccin par culture virale réalisée au moyen d'un test sur plaque et d'un typage par électrophorèse de l'ARN.

ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ EN TERMES D'HOSPITALISATIONS ET DE CONSULTATIONS APRÈS DES SERVICES D'URGENCE POUR CAUSE DE GASTRO-ENTÉRITE À ROTAVIRUS

Tous les sujets participant à l'étude ont fait l'objet d'un suivi relatif aux hospitalisations et aux consultations auprès des services d'urgence pour cause de gastro-entérites aiguës. Des questions ont été posées aux parents ou tuteurs sur les contacts pris avec le corps médical en rapport avec une gastro-entérite, en même temps qu'ils étaient interrogés à propos des invaginations et autres événements indésirables. La perte de temps de travail a été évaluée pour les parents et tuteurs de sujets atteints d'une gastro-entérite à rotavirus confirmée.

ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE CONTRE LA GASTRO-ENTÉRITE À ROTAVIRUS

La sous-étude d'efficacité clinique incluait des sujets de Finlande et des États-Unis (y compris des sujets provenant de la nation Navajo et de la tribu apache de White Mountain). Il était demandé aux parents et aux tuteurs de signaler tout épisode de gastro-entérite aiguë survenant chez leurs nourrissons à la suite de l'administration de la première dose. Une surveillance active de tous les épisodes de gastro-entérite, lesquels comprenaient les visites au cabinet d'un médecin pour cause de gastro-entérite, a été réalisée au moyen de contacts pris avec les parents ou tuteurs toutes les deux semaines. Des données épidémiologiques historiques ont servi à déterminer de façon prospective la saison du rotavirus.³¹⁻³³ La plupart des sujets ont

été suivis pendant une saison de rotavirus complète après la vaccination ; certains sujets ont même été recrutés suffisamment tôt pour permettre un suivi tout au long d'une deuxième saison complète. Pour ce qui concerne les sujets recrutés lors d'une saison de rotavirus, la surveillance s'est poursuivie sur le reste de la saison en cours et tout au long de la saison de rotavirus complète qui a suivi.

Afin de déterminer si un épisode de gastro-entérite aiguë satisfaisait à la définition d'un cas de gastro-entérite à rotavirus, et pour évaluer son degré de sévérité clinique, il était demandé aux parents ou tuteurs de remplir des fiches dans un calendrier et d'enregistrer les symptômes quotidiennement jusqu'à ce que la maladie disparaisse. Un système d'attribution de scores clinique fondé sur l'intensité et la durée de la fièvre, des vomissements, des diarrhées et des changements de comportement a servi à classifier les épisodes de gastro-entérite à rotavirus sur une échelle de sévérité en 24 points ; les scores supérieurs à 16 étaient considérés comme révélateurs d'une maladie sévère (des détails sont donnés dans la partie II de l'annexe supplémentaire).^{22,34}

ÉVALUATION DE L'IMMUNOGÉNÉICITÉ

Les réponses immunitaires à la vaccination ont été évaluées dans un sous-groupe de patients, dans le cadre de la sous-étude d'efficacité clinique. Des prélèvements d'échantillons sériques ont eu lieu avant que la première dose ne soit administrée, et environ 14 jours après la troisième dose, afin de mesurer les titres d'IgA antirotavirus³⁵ et les anticorps neutralisants dirigés contre les sérotypes G1, G2, G3, G4, et P[8].³⁵ La séroconversion était définie comme étant une multiplication du titre d'anticorps par un facteur de 3 ou plus par rapport à la valeur de base.

ANALYSE STATISTIQUE

Invagination et autres événements indésirables

Tous les sujets ayant reçu au moins une dose et présentant des données d'évaluations de suivi ont été inclus dans les analyses de sécurité en fonction du traitement réellement reçu. L'hypothèse de sécurité principale était que le vaccin, par comparaison avec le placebo, n'entraînerait pas d'accroissement du risque d'invagination dans les 42 jours suivant l'administration d'une dose ou d'une autre. Pour que cette hypothèse se vérifie, deux critères précisés ci-après ont été préalablement spécifiés. Tout d'abord, il ne pouvait y avoir, chez les sujets

recevant le vaccin, de risque d'invagination significativement accru par rapport aux sujets sous placebo dans les 7 jours et dans les 42 jours qui suivent l'administration de chaque chose. Ensuite, à la fin de l'étude, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le risque relatif d'invagination dans un délai de 42 jours après l'une ou l'autre des doses pour l'invagination devait être de 10 ou moins, ce qui représente des ratios de cas vaccin-placebo pour l'invagination de 2 au maximum d'après le nombre total de cas envisagés, en considérant ces ratios comme révélateurs d'un risque relatif cliniquement acceptable d'évènement peu fréquent. Cette hypothèse a été testée au moyen d'une méthode binomiale exacte basée sur la proportion de patients souffrant d'invagination et qui avaient reçu le vaccin. La valeur de *p*, l'estimation ponctuelle et les limites de l'intervalle de confiance ont été adaptées de façon à convenir à l'approche séquentielle par groupes de l'étude.²⁹ Le risque relatif a également été évalué pour les périodes s'étendant sur 7 jours, 14 jours et 60 jours après toute administration de dose, et pour la période de 365 jours suivant la première dose.

La puissance nécessaire à la détection d'un risque accru d'invagination au cours de l'étude et à la satisfaction de l'hypothèse de sécurité principale à la fin de l'étude, a été estimée à l'aide d'une simulation Monte Carlo, sous l'hypothèse que les cas d'invagination s'accroîtraient à un taux de 50 par 100 000 nourrissons-années. Si le risque d'invagination après vaccination n'avait pas augmenté, la probabilité de voir l'hypothèse de sécurité principale satisfaite était d'environ 94 %. Si le risque était identique à celui qui avait été rapporté pour le RRV-TV,¹⁴ alors la probabilité d'un arrêt prématuré de l'étude se situait entre 85 et 91 %.

Utilisation des ressources de soins de santé

L'utilisation des ressources de soins de santé consécutive à une gastro-entérite à rotavirus se produisant de 14 jours à 2 ans après que la série des trois doses ait été terminée, a été évaluée sur la base de la population per protocole, constituée des sujets qui n'étaient pas associés à une violation du protocole. Le modèle de régression de Poisson utilisant des équations d'estimation généralisées a servi à estimer la réduction du taux de recours aux ressources de soin de santé et des jours de travail perdus pour les parents et tuteurs dans le groupe vaccin, par rapport au groupe placebo.

Efficacité clinique

L'hypothèse d'efficacité principale stipulait que le vaccin devrait s'avérer efficace dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus G1–G4 de type sauvage qui se produiraient 14 jours au moins après la fin de la série des trois doses et jusqu'à ce que la première saison de rotavirus après la vaccination soit passée. Les sujets ayant présenté de multiples épisodes correspondant à la définition de l'infection, n'ont été comptabilisés qu'une seule fois. L'analyse statistique était basée sur le nombre total de sujets atteints d'une gastro-entérite à rotavirus dans chacun des deux groupes, de telle sorte que le nombre de sujets présentant une gastro-entérite à rotavirus dans le groupe vaccin suivait une loi binomiale. L'inférence exacte a été utilisée. Pour pouvoir conclure que le vaccin était efficace, il fallait que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, testé des deux côtés, dépasse 35 %.

L'analyse principale de l'efficacité était basée sur la population per protocole de la sous-étude d'efficacité clinique, en utilisant la définition donnée dans le protocole aux cas de gastro-entérite à rotavirus G1–G4 se produisant au moins 14 jours après la troisième dose. Dans les analyses secondaires de la population per protocole, ont été examinées l'efficacité contre les formes sévères de gastro-entérites à rotavirus G1–G4 et l'efficacité tout au long d'une seconde saison de rotavirus après la vaccination. Une autre analyse d'efficacité était basée sur la population en intention de traiter, composée de l'ensemble des sujets (indépendamment des violations du protocole) qui avaient reçu au moins une dose, et dans laquelle étaient comptabilisés tous les cas d'infections à rotavirus G1–G4 correspondant à la définition de cas donnée dans le protocole et survenant à tout moment après l'administration de la première dose.

RÉSULTATS

SUJETS

Après le contrôle de 60 000 sujets sur les 42 jours suivant la dernière dose reçue, le DSMB a analysé les données relatives à l'invagination par rapport à l'assignation au traitement, et a recommandé le recrutement de 10 000 sujets supplémentaires puisque le critère d'arrêt du recrutement associé à l'hypothèse de sécurité principale n'avait pas été satisfait. Après le recrutement et le suivi de ces nouveaux sujets, le comité a émis un avis d'arrêt du re-

Tableau 1. Caractéristiques démographiques initiales des sujets.*

Variable	Étude à grande échelle		Sous-étude de sécurité détaillée		Sous-étude d'efficacité clinique	
	Groupe vaccin	Groupe placebo	Groupe vaccin	Groupe placebo	Groupe vaccin	Groupe placebo
Randomisés à un groupe de l'étude — n	34 644	34 630	4826	4821	2841	2845
Sexe — n (%)						
Masculin	17 586 (50,8)	17 529 (50,6)	2482 (51,4)	2491 (51,7)	1462 (51,5)	1467 (51,6)
Féminin	17 058 (49,2)	17 101 (49,4)	2344 (48,6)	2330 (48,3)	1379 (48,5)	1378 (48,4)
Âge à l'entrée — sem.						
Moyenne	9,8 ± 1,4	9,8 ± 1,4	9,7 ± 1,4	9,7 ± 1,4	9,7 ± 1,6	9,7 ± 1,5
Médiane	10	10	10	10	10	10
Étendue	3 – 13	1 – 16	3 – 13	4 – 13	3 – 13	4 – 13
Race ou groupe ethnique — n (%)†						
Blanche	23 772 (68,6)	23 788 (68,7)	3052 (63,2)	3031 (62,9)	1854 (65,3)	1885 (66,3)
Hispanique	4963 (14,3)	4911 (14,2)	499 (10,3)	486 (10,1)	282 (9,9)	251 (8,8)
Noire	2908 (8,4)	2941 (8,5)	209 (4,3)	237 (4,9)	49 (1,7)	58 (2,0)
Multiraciale	1815 (5,2)	1817 (5,2)	305 (6,3)	304 (6,3)	126 (4,4)	143 (5,0)
Asiatique	536 (1,5)	552 (1,6)	221 (4,6)	237 (4,9)	18 (0,6)	12 (0,4)
Américaine d'origine	531 (1,5)	514 (1,5)	512 (10,6)	493 (10,2)	510 (18,0)	492 (17,3)
Autre	119 (0,3)	107 (0,3)	28 (0,6)	33 (0,7)	2 (0,1)	4 (0,1)

* Les valeurs précédées des signes plus ou moins correspondent à des moyennes ± ET (Écart Type).

† La race ou le groupe ethnique étaient déterminés par l'investigateur en fonction de catégories préalablement spécifiées.

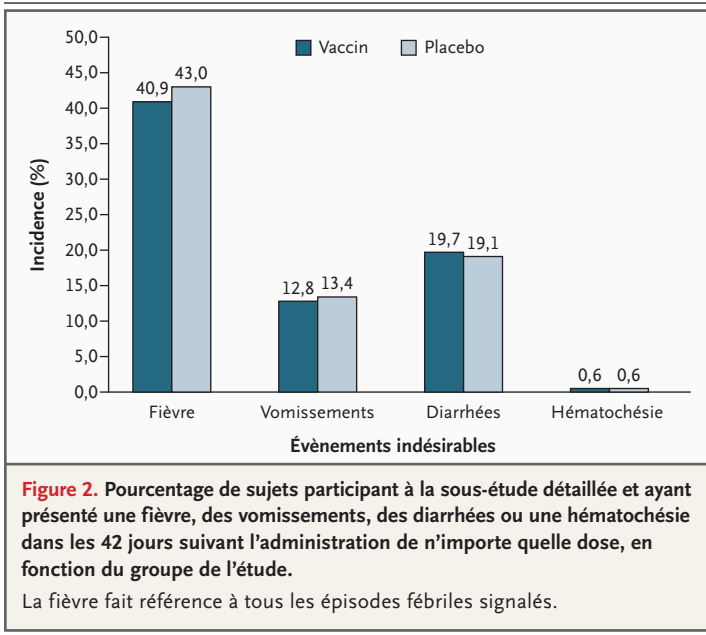
crutement, car le critère préspecifié était rempli. Les analyses dont il est question dans ce rapport reposent sur les données qui étaient disponibles au moment de la recommandation d'interruption du recrutement émise par les membres du comité.

Au total, 70 301 sujets ont été recrutés, et la base de données clinique contenait les données relatives à 69 274 sujets assignés par randomisation. Globalement, 68 038 sujets (98,2 %) ont reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo, 59 210 (85,5 %) en ont reçu trois doses et ont bénéficié du suivi de sécurité pendant 42 jours après la troisième dose, et 56 310 (81,3 %) ont été suivis pendant 1 an après la première dose (Figure 1B dans l'annexe supplémentaire). Parmi les sujets ayant reçu au moins une dose, 67 756 (99,6 %) ont été suivis pendant 42 jours après la dernière dose qui leur avait été administrée. De manière générale, les caractéristiques démographiques des patients du groupe vaccin et de ceux du groupe placebo étaient similaires (Tableau 1). L'âge médian des sujets au moment de l'entrée dans l'étude était de 10 semaines.

INVAGINATION

Douze sujets recevant le vaccin et 15 sujets sous placebo ont présenté un cas d'invagination confirmé moins d'un an après l'administration de la première dose (risque relatif, 0,8 ; intervalle de confiance à 95 %, de 0,3 à 1,8) (Figure 1A). Six sujets du groupe vaccin et cinq sujets du groupe placebo ont présenté un cas d'invagination confirmé dans la période de 42 jours suivant l'une ou l'autre des doses (risque relatif ajusté pour la multiplicité, 1,6 ; intervalle de confiance à 95 %, de 0,4 à 6,4) — un résultat qui a satisfait l'hypothèse de sécurité principale (Figure 1B). Pas un seul cas d'invagination ne s'est produit chez un sujet recevant le vaccin dans les 42 jours qui suivaient l'administration de la première dose.

Sur les 27 cas confirmés d'invagination s'étant manifestés dans l'année suivant la première dose, 16 (59 %) concernaient des garçons. Au moment de l'invagination, les sujets du groupe vaccin n'étaient pas plus jeunes que ceux du groupe placebo (Figure 1C). Un décès attribuable à un sepsis post-opératoire est survenu pour un sujet du groupe vaccin



dant l'étude, 24 parmi les sujets du groupe vaccin (< 0,1 %) et 20 parmi les sujets du groupe placebo (< 0,1 %). La cause de décès la plus fréquente dans les deux groupes était le syndrome de mort subite du nourrisson, comptant pour sept sujets du groupe vaccin et huit sujets du groupe placebo. Les investigateurs soumis à l'insu concernant l'assignation au traitement n'ont attribué aucun décès à la vaccination.

Si l'on considère les 9605 sujets faisant partie de la sous-étude de sécurité détaillée (4806 dans le groupe vaccin et 4799 dans le groupe placebo), les taux de fièvre, de vomissements et de diarrhées survenant dans les 42 jours qui suivaient l'administration de l'une ou l'autre des doses parmi les sujets recevant le vaccin étaient similaires à ceux observés parmi les sujets recevant le placebo (Figure 2). L'incidence globale d'hématochésies dans un délai de 42 jours après n'importe quelle dose était de 0,6 % dans chaque groupe. Parmi les sujets pour lesquels les cas d'invagination avaient été considérés négatifs, l'hématochésie est apparue plus fréquemment chez ceux qui appartenaient au groupe vaccin (10 sujets) que chez ceux qui étaient sous placebo (3 sujets). Mis à part la dermatite (qui était plus fréquente chez les sujets recevant le vaccin que chez les sujets recevant le placebo), les événements indésirables ont été rapportés avec une fréquence similaire dans les deux groupes.

Au cours de la période de quatre à six jours qui suivait l'administration de la première dose, l'excrétion fécale de souches vaccinales a été décelée chez 17 des 134 sujets recevant le vaccin (12,7 %). Aucun des 109 sujets ayant reçu le vaccin n'a excrété de souches vaccinales dans les quatre à six jours suivant la dose 2, ni aucun des 99 après la dose 3.

UTILISATION DES RESSOURCES DE SOINS DE SANTÉ POUR GASTRO-ENTÉRITE À ROTAVIRUS

Dans l'étude de grande envergure, 28 646 sujets du groupe vaccin et 28 488 sujets du groupe placebo ont été inclus dans l'analyse per protocole de l'efficacité du vaccin, jugée en termes de réduction des hospitalisations nécessaires ou de soins en services d'urgence pour cause de gastro-entérite à rotavirus (Figure 1C de l'annexe supplémentaire). Globalement, 204 sujets (13 dans le groupe vaccin et 191 dans le groupe placebo) se sont présentés aux services d'urgence, et 144 sujets (6 dans le groupe vaccin et 138 dans le groupe place-

Tableau 2. Réduction du nombre d'hospitalisations et de consultations auprès des services d'urgence dans la population per protocole de l'étude à grande échelle, en fonction du sérotype G identifié dans les fèces du sujet.*

Sérotype	n de cas de gastro-entérites à rotavirus		Réduction du taux en pourcentage (IC de 95 %)
	Groupe vaccin (n = 34 035)	Groupe placebo (n = 34 003)	
G1	16	328	95,1 (91,6 – 97,1)
G2	1	8	87,6 (< 0 – 98,5)
G3	1	15	93,4 (49,4 – 99,1)
G4	2	18	89,1 (52,0 – 97,5)
G9	0	13	100,0 (67,4 – 100,0)
G12	0	1	100,0 (< 0 – 100,0)

* Le nombre de sujets de chaque groupe correspond au nombre de sujets ayant reçu au moins une dose. Certains sujets ont subi plusieurs événements. IC signifie intervalle de confiance.

qui présentait un diagnostic d'invagination posé 98 jours après la dose 3. Cinq échantillons de fèces provenant de sujets qui présentaient un cas confirmé d'invagination se sont avérés négatifs pour l'antigène de rotavirus à l'analyse.

AUTRES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 803 des 34 035 sujets recevant le vaccin (2,4 %) et chez 859 des 34 003 sujets sous placebo (2,5 %). Globalement, 44 décès sont survenus pen-

bo) ont été hospitalisés, en raison d'une gastro-entérite à rotavirus G1-G4. Le vaccin a permis de diminuer de 94,5 % l'incidence combinée des hospitalisations ou des soins en services d'urgence, pour gastro-entérite à rotavirus G1-G4 (intervalle de confiance à 95 %, de 91,2 à 96,6 %), avec une réduction du taux d'hospitalisations de 95,8 % (intervalle de confiance à 95 %, de 90,5 à 98,2 %) et une diminution de 93,7 % du taux de consultations auprès des services d'urgence (intervalle de confiance à 95 %, de 88,8 à 96,5 %). Les nombres d'hospitalisations et de consultations dans les services d'urgence sont donnés dans le tableau 2 en fonction du sérotype.

L'efficacité du vaccin contre toutes les hospitalisations liées à une gastro-entérite après l'administration de la première dose était de 58,9 % (intervalle de confiance à 95 %, de 51,7 à 65 %). Une réduction de 86,6 % (intervalle de confiance à 95 %, de 78 à 91,9 %) du nombre de journées de travail perdues à cause des gastro-entérites à rotavirus G1-G4 a également été observée : les parents ou tuteurs des sujets recevant le vaccin ont perdu 65 journées de travail, tandis que ceux des sujets sous placebo en ont perdu 487. Dans la sous-étude d'efficacité clinique, le vaccin a apporté une réduction de 86 % des consultations en cabinet ou en clinique pour cause de gastro-entérite à rotavirus G1-G4 (intervalle de confiance à 95 %, de 73,9 à 92,5 %).

EFFICACITÉ CLINIQUE CONTRE LES GASTRO-ENTÉRITES À ROTAVIRUS, SELON LE DEGRÉ DE GRAVITÉ

La sous-étude d'efficacité clinique incluait 5673 sujets vaccinés (Figure 1D de l'annexe supplémentaire). Parmi les 4512 sujets dont les données pouvaient être évaluées dans l'analyse d'efficacité per protocole (2207 dans le groupe vaccin et 2305 dans le groupe placebo), 397 cas de gastro-entérite à rotavirus (respectivement 82 et 315) imputables aux sérotypes G1-G4 (G1 dans 358 cas, G2 dans 23, G3 dans 7 et G4 dans 9), sont survenus 14 jours au moins après l'administration de la troisième dose, pendant la première saison complète de rotavirus. L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus G1-G4, tous degrés de gravité confondus, était de 74 % (intervalle de confiance à 95 %, de 66,8 à 79,9 %), et elle était de 98 % pour les formes sévères (intervalle de confiance à 95 %, de 88,3 à 100 %). Seul un cas de gastro-entérite à rotavirus sévère s'est produit parmi les sujets ayant reçu le vaccin au cours de la première saison com-

Tableau 3. Efficacité clinique contre les gastro-entérites à rotavirus, tous degrés de sévérité confondus, dans la population per protocole de la sous-étude d'efficacité clinique, en fonction du sérotype G identifié dans les fèces du sujet.*

Sérotype	Nombre de cas de gastro-entérites à rotavirus		Efficacité en pourcentage (IC à 95 %)
	Groupe vaccin (n = 2834)	Groupe placebo (n = 2839)	
G1	72	286	74,9 (67,3 – 80,9)
G2	6	17	63,4 (2,6 – 88,2)
G3	1	6	82,7 (< 0 – 99,6)
G4	3	6	48,1 (< 0 – 91,6)
G9	1	3	65,4 (< 0 – 99,3)

* Les sujets comptabilisés dans chaque groupe sont ceux qui ont reçu au moins une dose. IC signifie intervalle de confiance.

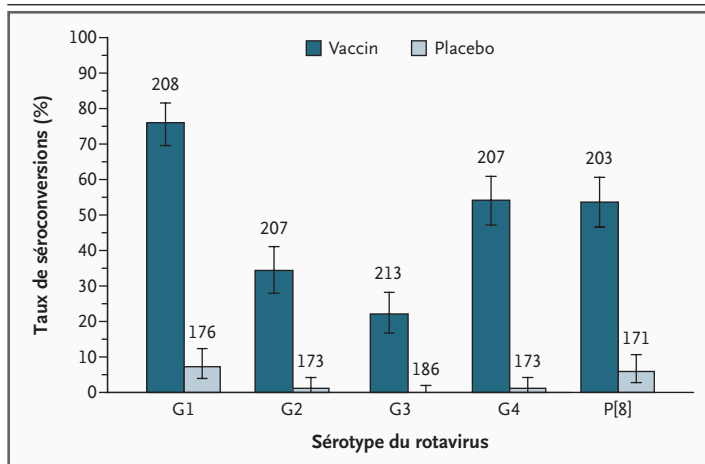


Figure 3. Taux de séroconversions pour les anticorps neutralisants sériques dirigés contre les sérotypes humains contenus dans le vaccin.

La séroconversion était définie par une multiplication par un facteur de 3 ou plus du titre sérique d'anticorps neutralisants dirigés contre le sérotype de rotavirus spécifié, entre la valeur initiale et la valeur relevée 14 jours environ après la troisième dose. Le nombre de sujets soumis au dosage dans chaque groupe apparaît au-dessus de la barre correspondante. Les barres I représentent l'intervalle de confiance à 95 % pour les estimations ponctuelles.

plète de rotavirus qui a suivi la vaccination. Le score de sévérité moyen pour les cas survenus chez les sujets du groupe vaccin était de 9,1 (amplitude de 1 à 17), contre 12,9 (amplitude de 2 à 21) pour les cas concernant des sujets du groupe placebo. Les résultats relatifs à chaque sérotype sont présentés dans le tableau 3. Dans une analyse en intention de traiter modifiée qui incluait tous les sujets ayant reçu au moins une dose, et dans laquelle étaient comptabilisés les cas per protocole se produisant à tout moment lors de la première sai-

son complète de rotavirus suivant l'administration de la première dose, l'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus G1–G4, tous degrés de sévérité confondus, était de 60 % (intervalle de confiance à 95 %, de 51,5 à 67,1 %).

Lors de la seconde saison de rotavirus après la vaccination, 36 cas G1–G4 ont été observés parmi les 813 sujets ayant reçu le vaccin, de même que 88 parmi les 756 sujets ayant reçu le placebo, dont les données pouvaient à chaque fois être évaluées. L'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus G1–G4 lors de la seconde saison, tous degrés de sévérité confondus, était de 62,6 % (intervalle de confiance à 95 %, de 44,3 à 75,4 %) ; elle était de 88 % contre les formes sévères de l'infection (intervalle de confiance à 95 %, de 49,4 à 98,7 %), qui sont survenues chez 2 sujets ayant reçu le vaccin et chez 17 sujets ayant reçu le placebo.

IMMUNOGÉNICITÉ

Les réponses des anticorps ont été mesurées dans un sous-groupe de sujets qui avaient fourni des échantillons sériques, selon un calendrier prédéterminé, avant que la première dose ne soit administrée et environ deux semaines après la troisième dose (Figure 3). Les taux de séroconversion pour l'anticorps neutralisant sérique dirigé contre chaque sérotype du rotavirus humain contenu dans le vaccin étaient significativement plus élevés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo. Les sujets ayant reçu le vaccin et dont les données pouvaient être évaluées ont présenté une séroconversion par rapport aux sérotypes G1, G4 et P[8] dans une proportion plus importante que pour les sérotypes G2 ou G3. Les taux de séroconversion pour l'IgA antirotavirus sérique s'élevaient à 95,2 % (intervalle de confiance à 95 %, de 91,2 à 97,8 %) parmi les 189 sujets ayant reçu le vaccin et dont les données pouvaient être évaluées, contre 14,3 % (intervalle de confiance à 95 %, de 9,3 à 20,7 %) parmi les 161 sujets ayant reçu le placebo et qui pouvaient également être évalués.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude font foi du degré élevé de confiance qui peut être accordé au vaccin pentavalent contre le rotavirus humain-bovin (WC3) réassorti, en matière de sécurité. Ils sont révélateurs du bénéfice potentiel que le vaccin peut offrir pour la prévention de la gastro-entérite à rotavirus et quant au recours aux ressources de soins

de santé. À aucun moment dans l'étude, la surveillance active n'a permis de déceler un risque d'invagination significativement accru chez les sujets ayant reçu le vaccin, par rapport aux sujets du groupe placebo. De ce fait, l'hypothèse de sécurité principale était satisfaite à la fin de l'étude. Le risque relatif d'invagination parmi les sujets du groupe vaccin par rapport à ceux du groupe placebo, était de 1,6 (intervalle de confiance à 95 %, de 0,4 à 6,4) au cours de la période de 42 jours qui faisait suite à chacune des doses, un résultat qui remplissait le critère préalablement spécifié pour un profil de sécurité acceptable. Les cas d'invagination survenaient de façon sporadique, sans preuve d'un risque accru pour les sujets ayant reçu le vaccin au cours des périodes de 7 jours et de 14 jours qui suivaient l'administration des doses, et qui correspondaient aux périodes pendant lesquelles le risque avait été à son maximum avec le RRV-TV.¹⁰⁻¹⁴ Dans notre étude, à l'inverse des observations relevées avec RRV-TV,¹⁵⁻¹⁸ les taux de fièvre, de vomissements, de diarrhées et d'hématochésies survenus chez les sujets vaccinés et chez les sujets du groupe placebo ont été similaires. Ces données corroborent les résultats des essais cliniques en phase préliminaire du vaccin humain-bovin (WC3) réassorti, dans lesquels seul un cas isolé d'invagination a été rapporté (chez un garçon de sept mois) pour 2470 sujets ayant reçu le vaccin.^{22,23}

Le vaccin pentavalent contre le rotavirus s'est avéré hautement efficace contre les formes sévères de gastro-entérites à rotavirus, et il a apporté une protection significative contre les gastro-entérites à rotavirus tous degrés de sévérité confondus. Son efficacité, particulièrement contre les infections graves à rotavirus, s'est maintenue tout au long d'une seconde saison du rotavirus. Ces données vont dans le même sens que la constatation d'une protection considérable induite par une infection à rotavirus de type sauvage contre les gastro-entérites à rotavirus légères à modérées, et d'une immunité quasi-totale induite par l'infection de type sauvage contre les formes sévères.^{3,5} Notre étude confirme les résultats des essais de phase 2 du vaccin pentavalent et de ses prédécesseurs, dans lesquels l'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus allait de 68 à 75 % lorsque tous les degrés de sévérité étaient confondus, et s'élevait à 100 % pour les formes graves.^{22,23}

L'effectif important de l'échantillon de notre essai a fourni l'opportunité de quantifier le retentissement de la vaccination sur les conséquences

liées aux gastro-entérites à rotavirus en matière de soins de santé, dans un contexte d'attente d'auto-risation. Le vaccin a permis de réduire de façon significative la nécessité des hospitalisations, des consultations auprès des services d'urgence, et des consultations en cabinet pour cause de gastro-entérite à rotavirus ; ce qui met en évidence le bénéfice potentiel pour la santé publique qui serait retiré d'un programme de vaccination massif si l'efficacité observée dans notre étude était reproduite en pratique clinique. La vaccination pourrait également engendrer des bénéfices indirects pour la société, grâce à la réduction du nombre de journées de travail perdues par les parents et tuteurs de jeunes enfants.

Le mécanisme immunologique par lequel les vaccins contre le rotavirus apportent une protection contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas clairement déterminé.^{35,36} L'infection primaire à rotavirus de type sauvage induit une immunité qui présente dans la plupart des cas une spécificité relative aux sérotypes.^{4,5,37} L'efficacité en fonction des sérotypes spécifiques n'a pu être évaluée dans l'étude présentée ici que pour les souches qui circulaient pendant la période de l'étude. L'efficacité du vaccin contre les sérotypes allant de G1-G4 et contre un petit nombre de cas de G9, a pu être établie d'après les réductions observées pour l'incidence des gastro-entérites ou pour le taux de recours aux ressources de soins de santé (voire pour les deux) associés à ces sérotypes.

Nous avons recruté, en grande majorité, des nourrissons en bonne santé âgés de 6 à 12 semaines et originaires de pays développés. Étant donné que le vaccin est administré par voie orale, la réalisation d'autres études visant à confirmer l'efficacité chez des enfants souffrant de malnutrition ou d'infections par des entéropathogènes multiples se justifie. Avec l'absence apparente de

lien entre l'invagination et l'infection à rotavirus de type sauvage,^{24,25} les résultats de cet essai de grande envergure se veulent rassurants, témoignant du fait que les vaccins contre le rotavirus ne sont pas tous responsables d'invaginations. Sachant que l'invagination est un événement peu fréquent, il convient d'exercer un contrôle continu. Nos résultats ont également confirmé l'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus tout au long de deux saisons de rotavirus après la vaccination. Le vaccin a entraîné une baisse marquée de l'utilisation des ressources de soins de santé liée au rotavirus. L'administration à grande échelle d'un vaccin sûr et efficace pourrait permettre de réduire de façon conséquente la morbidité et la mortalité associées à cette maladie universelle de l'enfant.

Les Drs Vesikari et Marshall déclarent avoir reçu des honoraires de consultants, des honoraires de conférenciers et des subventions de la part de Merck et GlaxoSmithKline Biologicals ; les Drs Matson et Santosham, des honoraires de consultants et des subventions de la part de Merck ; les Drs Dennehy et Van Damme, des subventions de la part de Merck et GlaxoSmithKline Biologicals ; le Dr Rodriguez, des honoraires de conférencier et des subventions de la part de Merck ; les Drs Black, Christie et O'Brien, des subventions de la part de Merck ; les Drs Shinefield et Campens déclarent avoir reçu des subventions de et détenir un intérêt chez Merck ; le Dr Gothefors déclare avoir reçu des subventions de la part de Merck et des honoraires de conférencier de la part de GlaxoSmithKline Biologicals ; et les Drs Clark et Watt, des subventions de la part de Merck. Les Drs Clark et Offit déclarent être co-détenteurs du brevet relatif à RotaTeq. Aucun autre conflit d'intérêt potentiel en rapport avec cet article n'a été déclaré.

Les opinions exprimées dans cet article sont celles des auteurs et ne reflètent pas forcément celles des services de santé indiens.

Nous sommes redevables aux nourrissons et à leurs parents ou tuteurs de leur participation à cette étude ; à Jacqueline Miller, Laura Digilio, Angela Howard, Deborah Donnelly et Leslie Jonas de leur contribution à la mise en oeuvre de l'étude ; à Jerard Sadoff de sa contribution à la conception et au démarrage de l'étude ; à Richard Ward, Naren Chirmule, Daniel DiStefano et Alan Shaw de la supervision des dosages en laboratoire ; à David Robinson de s'être assuré de la livraison adéquate de vaccin et de placebo ; à Bryan Kropp et Panu Helke de la gestion des données ; à Jon Stek de la révision méticuleuse des multiples itérations du manuscrit ; et à Kathy Walker et Joann DiLullo de leur indispensable assistance administrative.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17:2207-22.
3. Moulton LH, Staat MA, Santosham M, Ward RL. The protective effectiveness of natural rotavirus infection in an American Indian population. *J Infect Dis* 1998; 178:1562-66.
4. O'Ryan ML, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Anti-rotavirus G type-specific and isotype-specific antibodies in children with natural rotavirus infections. *J Infect Dis* 1994;169:504-11.
5. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
6. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000;182: 1602-9.
7. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996;174:Suppl 1:S30-S36.
8. 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.
9. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.

- MMWR Recomm Rep 1999;48(RR-2):1-20.
10. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine — United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577-81.
 11. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;204:10-6.
 12. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
 13. Parashar UD, Holman RC, Cummings KC, et al. Trends in intussusception-associated hospitalizations and deaths among US infants. *Pediatrics* 2000;106:1413-21.
 14. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
 15. Haber P, Chen RT, Zanardi LR, Mootrey GT, English R, Braun MM. An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? *Pediatrics* 2004;113(4): e353-e359.
 16. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997;350: 1205-9.
 17. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:334-40.
 18. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines — report of the National Multicenter Trial: United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996;97:7-13.
 19. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
 20. Clark HE, Offit PA. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. *Pediatr Ann* 2004;33:536-43.
 21. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, Jiang B, Gentsch J. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004;363:1547-50.
 22. Clark HE, Bernstein DI, Dennehy PH, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004;144:184-90.
 23. Vesikari T, Clark HE, Offit PA, et al. The effect of dose and composition of a pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq) upon safety, efficacy, and immunogenicity in healthy infants. Presented at the 22nd annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Tampere, Finland, May 26–28, 2004.
 24. Chang EJ, Zangwill KM, Lee H, Ward JI. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:97-102.
 25. Rennels MB, Parashar UD, Holman RC, Le CT, Chang HG, Glass RI. Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:924-5.
 26. Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HE. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S17-S21.
 27. Gilchrist MJ, Bretl TS, Moultny K, Knowlton DR, Ward RL. Comparison of seven kits for detection of rotavirus in fecal specimens with a sensitive, specific enzyme immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;8:221-8.
 28. Dolan KT, Twist EM, Horton-Slight P, et al. Epidemiology of rotavirus electropherotypes determined by a simplified diagnostic technique with RNA analysis. *J Clin Microbiol* 1985;21:753-8.
 29. Jennison C, Turnbull BW. Group sequential methods with applications to clinical trials. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC, 2000.
 30. DiStefano DJ, Kraiouchkine N, Mallette L, et al. Novel rotavirus VP7 typing assay using a one-step reverse transcriptase PCR protocol and product sequencing and utility of the assay for epidemiological studies and strain characterization, including serotype subgroup analysis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5876-80.
 31. Laboratory-based surveillance for rotavirus — United States, July 1996–June 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1092-4.
 32. LeBaron CW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM. 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;264:983-8.
 33. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:24-30.
 34. Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielesny M, Ogra PL. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health* 1986;76:259-63.
 35. Ward RL, Knowlton DR, Zito ET, Davidson BL, Rappaport R, Mack ME. Serologic correlates of immunity in a tetravalent reassortant rotavirus vaccine trial: US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis* 1997;176:570-7.
 36. Coffin SE, Moser CA, Cohen S, Clark HF, Offit PA. Immunologic correlates of protection against rotavirus challenge after intramuscular immunization of mice. *J Virol* 1997;71:7851-6.
 37. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Sequential enteric illnesses associated with different rotavirus serotypes. *Lancet* 1978;2:37.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.