

# La prévention vaccinale des infections à Rotavirus

## *Vaccine prevention of Rotavirus infection*

**B. Swennen<sup>1</sup> et J. Levy<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Département d'Epidémiologie et de Médecine préventive, Unité d'Epidémiologie pédiatrique et Vaccination, Ecole de Santé Publique U.L.B., <sup>2</sup>Service de Pédiatrie, C.H.U. Saint-Pierre

### RESUME

*Deux nouveaux vaccins vivants atténués contre le Rotavirus ont reçu cette année leur autorisation de mise sur le marché par les autorités de régulation européennes et américaines. L'un, le Rotarix®, vaccin monovalent (souche humaine) est basé sur le principe du développement d'une immunité croisée entre les souches humaines de Rotavirus (hétérotypie). L'autre, le RotaTeq®, vaccin pentavalent réassortant (5 souches de réassortant bovin et humain) est basé sur le principe de l'homotypie. Ces deux vaccins présentent un excellent profil de sécurité et offrent une protection démontrée contre les manifestations sévères de la gastro-entérite à Rotavirus. Dans les pays industrialisés, cette infection n'a pas diminué de fréquence avec l'amélioration des conditions sanitaires et économiques et reste associée à une morbidité et un impact sociétal importants. Lorsqu'ils sont administrés en même temps que les vaccins hexavalent DTPa-VHB-IPV/Hib et le vaccin conjugué contre le pneumocoque Pn7V, ils n'interfèrent pas avec le développement de l'immunité contre ces 7 maladies. L'utilisation de ces vaccins devrait permettre de contrôler les infections à Rotavirus dans le contexte européen.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 333-7*

### ABSTRACT

*Two new live attenuated vaccines have been granted this year a marketing authorization by european and american regulatory agencies. One, Rotarix®, is a monovalent vaccine derived from a human strain and takes advantage of the cross-reactivity between human Rotavirus strains. The other, RotaTeq®, is a pentavalent human-bovine reassortant. These 2 vaccines have been shown to have an excellent safety profile in clinical trials and are highly effective in protecting infants against severe manifestations of Rotavirus gastroenteritis. In industrialized countries, the incidence of Rotavirus infection has not been reduced by the improvement of economic and sanitary conditions and are still associated with severe morbidity and an important economic impact. When they are administered at the same time as DTPa-VHB-IPV/Hib and Pn7V vaccines, they do not interfere with the immune response against the 7 valencies included in these vaccines.*

*The widespread use of these vaccines should allow to control Rotavirus infections in the european context.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 333-7*

*Key words : Rotavirus, immunization, gastroenteritis*

### PREAMBULE

L'enregistrement en Europe et la mise sur le marché dans notre pays de 2 nouveaux vaccins contre les infections à Rotavirus (le Rotarix® et le RotaTeq®) invitent à une réflexion sur la place à accorder à ces vaccins dans la prévention vaccinale du jeune enfant.

Les infections à Rotavirus sont à l'origine de gastro-entérites aiguës sévères chez le nourrisson et

le jeune enfant. La mortalité et la morbidité varient cependant en fonction du niveau de développement économique du pays. Au niveau mondial, les Rotavirus sont responsables par année de 125 millions de cas de gastro-entérites infantiles et d'approximativement 400 à 600.000 décès, dont la grande majorité surviennent dans les pays en développement<sup>1,2</sup>. Dans les pays européens, la létalité de ces infections est extrêmement faible mais la morbidité significative : chez les enfants de moins de 5 ans, les infections à

Rotavirus, principale cause de diarrhées sévères et de déshydratations importantes, y entraînent de nombreuses consultations médicales et hospitalisations<sup>3</sup>. Elles sont souvent à l'origine d'absentéisme parental au travail et portent ainsi un poids sociétal qui peut être important.

Cependant, la perception de l'intérêt de la vaccination orale contre le Rotavirus est variable suivant les dispensateurs de soins (pédiatres *versus* médecins généralistes) et suivant l'expérience des parents. Les conseils à donner aux parents en faveur de cette vaccination doivent tenir compte, non seulement des avantages pour l'enfant et pour sa famille mais aussi des contraintes imposées par le schéma de vaccination. Enfin, le coût important d'une vaccination complète ( $\pm$  130 €) sera supporté par les parents, tant qu'un remboursement ou une inclusion du vaccin dans les circuits de distribution des Communautés n'auront pas été mis en œuvre par les autorités sanitaires.

## LE VIRUS ET SA DIVERSITE

Le Rotavirus possède un génome composé de 11 segments de double hélice à ARN. Ce génome est entouré d'une triple enveloppe de protéines. La classification en groupes et en types repose sur les caractéristiques des protéines de cette triple enveloppe.

La spécificité du groupe est définie par la protéine interne (VP6) de la capsid. Trois groupes infectent l'espèce humaine (A, B et C), le groupe A étant le plus fréquent. Les protéines VP7 et VP4 de la partie externe de la capsid déterminent le type G et le type P.

Dans les pays tempérés (incluant l'Europe), 4 génotypes sont prédominants et retrouvés chez 90-95 % des cas hospitalisés : G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]<sup>4</sup>. Les souches de Rotavirus circulantes varient d'une saison hivernale à l'autre, elles peuvent également présenter des variations géographiques dans un même pays. De plus, au cours des dernières années, l'émergence du sérotype G9 a été observée dans notre pays<sup>5</sup>. Ce sérotype G9 gagne en importance dans les pays tempérés.

La diversité du Rotavirus est plus importante dans les pays tropicaux et subtropicaux, ce qui a son importance pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale.

## LES INFECTIONS A ROTAVIRUS : ASPECTS CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

Le Rotavirus se transmet par voie oro-fécale et est remarquablement contagieux.

Les infections surviennent le plus fréquemment entre l'âge de 6 et 24 mois, bien que le Rotavirus puisse infecter les nouveau-nés, en général sans provoquer de symptômes, et parfois produire des infections symptomatiques chez les adultes. Chaque épisode d'infection confère une protection accrue pour les infections subséquentes si bien qu'après l'âge de

5 ans, les infections symptomatiques sont exceptionnelles<sup>6</sup>. Mais 95 % des enfants de cet âge auront été infectés au moins une fois par ce pathogène.

Les épidémies d'infections à Rotavirus sont communes dans les milieux d'accueil où la transmission est facilitée par la promiscuité des enfants susceptibles, via les mains des soignants, par les jouets<sup>7</sup>, etc. Bien que le risque de transmission dépende à la fois du contact direct entre individus et du contact avec des surfaces contaminées, il est notoire que les enfants présentent un risque élevé de contamination indépendamment des efforts d'hygiène.

Les infections à Rotavirus surviennent en hiver, leur pic d'incidence se situe au cours des mois de février et mars<sup>8</sup>. Parmi les gastro-entérites sévères nécessitant une hospitalisation, l'agent étiologique est dans 20 à 50 % des cas un Rotavirus<sup>9</sup>. La mortalité liée aux infections à Rotavirus est très faible dans les pays européens, mais la morbidité est souvent sous-estimée par manque de données fiables.

Sur base de l'adaptation aux données européennes du modèle développé par Parashar<sup>1</sup>, une étude récente, financée par un des producteurs de vaccins, estime à 3,6 millions les épisodes d'infections à Rotavirus survenant annuellement parmi les 23,6 millions d'enfants européens de moins de 5 ans soit un incidence annuelle de 15.250/100.000 enfants de moins de 5 ans<sup>3</sup>. Le risque annuel d'infection conduisant à une consultation est de 1 sur 7 enfants de moins de 5 ans, le risque d'hospitalisation est de 1 sur 54 et la mortalité de 1 sur 54.000.

L'incidence des hospitalisations pour les gastro-entérites à Rotavirus varie suivant les pays : 3,2/1.000 aux Pays-Bas<sup>10</sup>, 3,7/1.000 en Suède<sup>11</sup>, 5,2/1.000 en Angleterre<sup>12</sup>.

Les infections nosocomiales à Rotavirus affectent généralement des enfants plus jeunes (0-5 mois) que celles acquises dans la population<sup>8</sup> : elles présentent la même cyclicité hivernale que ces dernières. La dose infectante étant très faible, les mesures d'hygiène peuvent limiter mais difficilement enrayer de telles infections. Aux USA, une étude suggère que parmi les enfants sortis de l'hôpital avec un diagnostic de gastro-entérite à Rotavirus, 25 % seraient des infections acquises en milieu hospitalier<sup>13</sup>.

En Belgique, l'incidence des infections à Rotavirus serait de 4,0/100 enfants de moins de 2 ans et de 1,8/100 enfants de moins de 5 ans sur base du nombre de diagnostics du réseau des laboratoires vigies ; le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérites à Rotavirus oscillerait annuellement entre 6 et 7.000<sup>14</sup>. La mortalité due à l'ensemble des gastro-entérites (salmonelles excepté) chez les enfants de moins de 5 ans est très faible : 2-5 décès par an (données nationales pour la période de 1987 à 1997)<sup>15</sup>.

Dans les pays industrialisés, le poids socio-

économique des infections à Rotavirus est essentiellement lié au coût des hospitalisations et des traitements médicaux. Le *Pediatric ROTavirus European CommitTee* (PROTECT) estime que, pour l'Europe, le coût total des hospitalisations pour gastro-entérite à Rotavirus est supérieur à 91 millions €<sup>16</sup>.

## LA PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS A ROTAVIRUS

Contrairement à d'autres pathogènes, le Rotavirus appartient à un groupe de pathogènes dont l'élimination sera impossible car le réservoir animal est très important et que l'immunité acquise n'empêche pas les infections. Le but de la vaccination de l'enfant contre le Rotavirus est donc de diminuer voire de supprimer les infections sévères mais non de prévenir toute les infections.

Plusieurs études de suivi de cohortes d'enfants de la naissance à l'âge de 2 ans ont démontré que les premières infections sont généralement les plus sévères, la sévérité clinique diminuant en fonction du nombre successif d'infections. L'infection naturelle procure à la fois une immunité homotypique mais également une immunité hétérotypique démontrée par la protection contre des infections sévères liées à une autre souche virale. Cette constatation supporte l'hypothèse de la possibilité d'induire une protection vaccinale contre les infections à Rotavirus<sup>6</sup>.

L'histoire du développement des vaccins Rotavirus est déjà fort longue et a été semée de difficultés majeures. Fin des années 70, la première génération de vaccins Rotavirus monovalents fut développée à partir de souches virales animales atténuées. Le principe se basait sur l'immunité hétérotypique induite par ces souches qui induirait une protection contre les souches humaines. Mais l'efficacité de ces vaccins monovalents était variable et faible.

Le pas décisif fut fait lors du développement d'un vaccin tétravalent réassortant (souche rhésus réassortie à trois souches humaines). Ce vaccin, enregistré par la FDA en 1998 sous le nom de RotaShield®, conférait une protection de 50-60 % contre toutes les gastro-entérites à Rotavirus et une efficacité de 70 à 100 % contre les formes sévères. La protection contre de multiples sérotypes perdurait pendant au moins 3 saisons de Rotavirus<sup>17</sup>. Cependant, un an après l'introduction de ce vaccin, la mise en évidence d'un risque accru d'invagination intestinale au cours des 21 jours suivant la vaccination fit interrompre le programme de vaccination. L'analyse plus détaillée de ce risque démontra qu'il était nettement supérieur lorsque le vaccin était administré au-delà de l'âge de 6 mois, âge à partir duquel l'incidence " naturelle " de l'invagination augmente. Ainsi ce risque d'abord évalué à 1/2.500 enfants vaccinés, est à présent, sur base de modélisation, estimé à 1/38.000-1/58.000 si 2 doses de vaccin sont administrées avant l'âge de 2 mois<sup>18,19</sup>.

Un nouveau chapitre de la protection vaccinale contre le Rotavirus vient de s'ouvrir en 2006 avec l'enregistrement de 2 vaccins : l'un, le Rotarix®, vaccin monovalent (souche humaine) basé sur le principe du développement d'une immunité croisée entre les souches humaines de Rotavirus (hétérotypie), et l'autre, le RotaTeq®, vaccin pentavalent réassortant (5 souches de réassortant bovin et humain), basé sur le principe de l'homotypie.

## LE VACCIN ROTAVIRUS MONOVALENT HUMAIN : ROTARIX®

Le vaccin Rotavirus monovalent humain G1P[8] est un vaccin vivant développé à partir d'une souche isolée chez un malade de Cincinnati et atténué par de nombreux passages sur cellules Vero. Il s'administre oralement en 2 doses à minimum 4 semaines d'intervalle entre 6 et 24 semaines de vie.

Dans une étude pilote randomisée en double aveugle en Finlande, l'efficacité a été de 72 % (IC 42-87 %) pour toutes les gastro-entérites à Rotavirus et de 85 % (IC 42-97 %) pour les formes sévères<sup>20</sup>. Cette excellente efficacité a ensuite été confirmée par des études multicentriques dans plusieurs pays d'Amérique latine et d'Asie : la protection était de 86 % (CI 63-96 %) contre les gastro-entérites sévères à Rotavirus et de 90 % contre celles nécessitant une hospitalisation<sup>21</sup>.

Enfin les résultats d'une très large étude multicentrique phase III, randomisée et contrôlée, en double aveugle comportant plus de 63.000 enfants, avec pour objectifs la mesure de l'efficacité et de la sécurité du vaccin (particulièrement le risque d'invagination intestinale), réalisée en Finlande et en Amérique latine, ont été publiés début de cette année<sup>22</sup>. Les enfants ont été vaccinés entre l'âge de 2 et 4 mois. L'efficacité de Rotarix®, mesurée pour la période s'étalant de 2 semaines après l'administration de la deuxième dose de vaccin jusqu'à l'âge de 1 an, a été de 85 % pour la protection contre les hospitalisations, de 92 % pour les infections à G1P[8] et de 87 % pour les sérotypes G3P[8], G4 P[8] et G9 P[8], démontrant bien l'hétérotypie de la protection. La tolérance du vaccin était excellente. L'excrétion du virus vaccinal dans les selles survient après vaccination avec un pic d'excrétion vers le 7<sup>ème</sup> jour, particulièrement après la 1<sup>ère</sup> dose. Des cas de transmission de virus vaccinaux excrétés ont été observés chez des sujets contacts sans symptôme clinique associé. Un suivi extrêmement attentif du risque d'invagination intestinale a été réalisé par la recherche active des cas (méthode de capture-recapture). Un risque relatif de 0,88 (IC 0,81-0,96) a ainsi été établi, soit un risque inférieur à 1 attestant de la sécurité vaccinale dans ces populations pour autant que la limite d'âge de 24 semaines soit respectée.

Enfin, pour l'utilisation de ce vaccin dans les pays européens, où l'infection est caractérisée par une morbidité importante, virtuellement sans mortalité, il fallait non seulement démontrer l'efficacité sur les

gastro-entérites sévères mais également la possibilité d'administrer ce vaccin simultanément aux autres vaccins inscrits au calendrier vaccinal des enfants.

Pour cela, une étude de phase III randomisée et contrôlée en double aveugle a été réalisée dans 6 pays européens (Tchéquie, Finlande, France, Allemagne, Italie et Espagne). Les résultats préliminaires sur 2.600 enfants qui ont reçu 2 doses de vaccins Rotavirus démontrent une efficacité de 96 % contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères et 100 % contre les hospitalisations indépendamment du sérotype<sup>23</sup>. La vaccination contre le Rotavirus n'interfère pas avec la vaccination hexavalente DTPa-VHB-IPV/Hib ni avec celle contre le pneumocoque (vaccin Pn7V). Enfin une protection hétérotypique contre les souches circulantes les plus fréquentes G1, G3, G4 et, y compris, G9 a été démontrée dans cette étude.

### **LE VACCIN ROTAVIRUS PENTAVALENT REASSORTANT : RotATeq®**

Le principe du vaccin Rotavirus réassortant se base lui sur le développement d'anticorps neutralisants spécifiques. C'est un vaccin vivant atténué contenant 5 souches de virus réassortant entre un virus d'origine bovine WC3 et 4 virus d'origine humaine combinés dans un vaccin polyvalent. Il contient les génotypes humains VP7 les plus fréquents : G1-G4 ainsi que l'antigène VP4 le plus commun, le génotype P[8] qui permet la protection contre les virus humains contenant G9. Les virus réassortants sont : G1P[5], G2P[5], G3P[5], G4P[5] et G6P[8]<sup>24</sup>.

Ce vaccin oral nécessite l'administration de 3 doses à 4 semaines d'intervalle entre 6 et 26 semaines de vie, la première dose n'étant pas administrée au-delà de l'âge de 12 semaines.

La tolérance et l'efficacité de ce vaccin furent attestées dans une première étude randomisée et contrôlée de phase II, réalisée en Finlande sur 328 enfants. Le vaccin y était bien toléré et l'efficacité contre les gastro-entérites à Rotavirus estimée à 74 %, atteignant même 100 % contre les formes sévères<sup>25</sup>.

Une étude randomisée et contrôlée en double aveugle plus large, REST (*rotavirus efficacy and safety trial*), a débuté en 2001 en Finlande et aux USA et puis s'est étendue à 3 pays européens (Allemagne, Belgique et Suède) et en Amérique latine. Au total, cette étude a inclus plus de 70.000 enfants dont 56.000 ont été suivis pendant 1 an après la première dose de vaccin<sup>26</sup>.

La tolérance a été démontrée par l'absence d'augmentation d'incidence de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée ou de changement de comportement entre le groupe " vaccinés " et les enfants du groupe contrôle. L'excrétion de virus vaccinal dans les fèces est peu fréquente : seulement 7 % des enfants excrètent du virus vaccinal au cours des 15 jours suivant l'administration des 2 premières doses<sup>24</sup>. Cette étude n'a pas mis en évidence de risque

accru d'invagination intestinale parmi les vaccinés. Une efficacité vaccinale de 74 % (IC 66,8-79,9 %) et de 98 % (IC 91,2-96,6 %) pour respectivement toutes les gastro-entérites à Rotavirus et les formes sévères a été démontrée. Le vaccin a réduit de 86 % les consultations pour gastro-entérites à Rotavirus appartenant aux types G1-G4 et de 94 % le nombre d'hospitalisations et de visites en urgence en relation avec ces infections. Au cours de la seconde saison d'infection à Rotavirus après vaccination, l'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites à Rotavirus appartenant aux types G1-G4 a été de 63 % toutes sévérités confondues et de 88 % pour les formes sévères.

### **LA VACCINATION ROTAVIRUS : UN NOUVEL ASPECT DE LA PREVENTION VACCINALE DANS NOTRE PAYS**

La vaccination contre le Rotavirus élargit le concept de la prévention vaccinale dans notre population. En effet, cette vaccination a pour but, dans une population européenne, de protéger les enfants d'une maladie extrêmement fréquente (" tous sont atteints "), mais le plus souvent peu sévère (" très peu en meurent "). La morbidité " objective " de cette pathologie est importante et mériterait d'être mieux documentée dans notre pays. Cependant la morbidité " ressentie " ou " subjective " est actuellement difficilement évaluable. L'entité pathologique (gastro-entérite) contre laquelle le vaccin va protéger n'est pas pathognomonique du Rotavirus, et celui-ci restera toujours présent dans la population... Cette réalité compliquera sans aucun doute la perception qu'auront les parents de l'intérêt de cette vaccination pour leur enfant.

La promotion de cette vaccination nécessite donc de développer un discours et une pédagogie adaptés.

La perception par les parents de jeunes enfants de la pathologie induite par le Rotavirus et de l'intérêt de la vaccination est en cours d'évaluation au travers d'enquêtes réalisées en Wallonie et à Bruxelles auprès d'un échantillon représentatif d'enfants âgés de moins de 2 ans.

### **LA VACCINATION ROTAVIRUS : UNE PRECAUTION QUANT A L'AGE AUQUEL VACCINER**

La vaccination s'adresse à tous les enfants puisqu'il n'existe pas de groupes d'enfants à risque particulier et que tous les enfants seront infectés par le Rotavirus avant l'âge de 2-3 ans (âge moyen 18 mois).

Cependant une précaution essentielle concerne le respect de l'âge maximum de 6 mois après lequel le vaccin Rotavirus ne sera plus administré pour éviter toute association temporelle entre la vaccination et l'invagination intestinale dont le pic de fréquence survient après l'âge de 6 mois.

Une vaccination de rattrapage pour cette

vaccination n'est donc pas indiquée.

Le schéma vaccinal peut donc être réalisé à 2 et 4 mois pour le Rotarix® et à 2, 3 et 4 mois pour le RotaTeq®, simultanément aux autres vaccinations recommandées à ces mêmes âges dans le calendrier vaccinal.

## CONCLUSION

Les deux vaccins Rotarix® et RotaTeq® sont donc des vaccins qui présentent un excellent profil de sécurité et qui offrent une protection démontrée contre les manifestations sévères de la gastro-entérite à Rotavirus dans les pays industrialisés où cette infection n'a pas diminuée de fréquence avec l'amélioration des conditions sanitaires et économiques et dont la morbidité et l'impact sociétal sont importants. Lorsqu'ils sont administrés en même temps que le vaccin hexavalent DTPa-VHB-IPV/Hib et le vaccin conjugué contre le pneumocoque (Pn7V), ils n'interfèrent pas avec le développement de l'immunité contre ces 7 maladies.

L'utilisation de ces vaccins devrait permettre de contrôler les infections à Rotavirus dans le contexte européen.

## BIBLIOGRAPHIE

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. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI : Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 304-6
3. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T : Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : S7-11
4. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran *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 : S30-6
5. Rahman M, Matthijnsens J, Goegebuer T *et al* : Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol* 2005 ; 33 : 1-6
6. 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
7. Dennehy PH : Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 (Suppl 10) : S 103-5
8. Gleizes O, Desselberger U, Tatchenko V *et al* : Nosocomial rotavirus infection in European countries : a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : S12-21
9. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bedard L : Hospitalisations for gastroenteritis : the role of rotavirus. *Vaccine* 2004 ; 22 : 2013-7
10. de Wit MA, Koopmans MP, van der Blij JF, van Duynhoven YT : Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 698-704
11. Johansen K, Bennet R, Bondesson K *et al* : Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 20-3
12. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG : Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *JID* 1996 ; 174 (Suppl 1) : S12-8
13. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI : Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004 ; 22 (Suppl 1) : S49-54
14. Hanquet G, Lernout T : ICID 2006 poster
15. Source : [http://www.iph.fgov.be/scripts/broker.exe?\\_service=default&\\_program=pspma.evolspec.sas](http://www.iph.fgov.be/scripts/broker.exe?_service=default&_program=pspma.evolspec.sas), (ICD9=001 et 004-009)
16. Protect, Espid 2006
17. CDC : Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR* 1999 ; 48 (RR-2) : 1-20
18. Kramarz P, France EK, Destefano F *et al* : Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *PIDJ* 2001 ; 20 : 410-6
19. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ : More on RotaShield and intussusception : the role of age at the time of vaccination. *JID* 2005 ; 192 (Suppl 1) : S36-43
20. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L *et al* : Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *PIDJ* 2004 ; 23 : 937-43
21. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC *et al* : A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *PIDJ* 2004 ; 23 : S179-82
22. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR *et al* : Human Rotavirus Vaccine Study Group : Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 11-22
23. Vesikari T, Espid 2006 abstract
24. Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF : Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *JID* 2005 ; 192 (Suppl) : S17-21
25. Vesikari T, Espid 2004 abstract
26. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P *et al* : Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team : Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 23-33

### Correspondance et tirés à part :

J. LEVY  
C.H.U. Saint-Pierre  
Service de Pédiatrie  
Rue Haute 322  
1000 Bruxelles

Travail reçu le 13 juillet 2006 ; accepté dans sa version définitive le 14 juillet 2006.