

Health and Welfare Canada
Departmental Library
Health Division
RECEIVED

SEP 18 1997

RECU
Bibliothèque ministérielle
Div. de la santé
Santé et Bien-être
Canada

ISSN 1188-4169

Canada Communicable Disease Report

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of publication: 15 July 1997

Vol. 23 (ACS-3)/(DCC-3)

Date de publication : 15 juillet 1997

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)*

STATEMENT ON PERTUSSIS VACCINE

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

DÉCLARATION SUR LE VACCIN CONTRE LA COQUELUCHE

PREAMBLE

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine(s) should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monograph(s).

PRÉAMBULE

Le rôle du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est de fournir régulièrement à Santé Canada des conseils pertinents en matière d'immunisation, dans une perspective médicale, scientifique et de santé publique. Santé Canada est conscient que les avis et recommandations contenus dans le présent document reposent sur les meilleures données scientifiques actuellement disponibles, et il diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent les vaccins devraient également prendre connaissance des renseignements contenus dans la monographie du produit. Les recommandations quant à l'utilisation du produit et les autres renseignements exposés dans le présent document peuvent différer de ceux présentés dans la monographie du produit du fabricant canadien qui détient une licence pour le vaccin. Les fabricants ont simplement demandé l'approbation du vaccin et fourni des renseignements démontrant l'innocuité et l'efficacité du vaccin lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit.

* Members: Dr. D. Scheifele (Chairman); Dr. J. Spika (Executive Secretary); N. Armstrong (Advisory Committee Secretariat Officer); Dr. P. DeWals; Dr. S. Halperin; Dr. B. Law; Dr. M. Naus; Dr. B. Ward; Dr. I. Gemmill; Dr. W. Schlech III; Dr. P. Orr; Dr. G. DeSerres; Dr. J. Carsley.

Liaison Members: Dr. D. Carpenter (ND); Dr. A. Carter (CMA); Dr. T. Freeman (CFPC); Dr. S. Hadler (CDC); Dr. V. Marchessault (CPS); Dr. J. Waters (ACE); Dr. J. Levingood.

Ex-Officio Members: Dr. P. Duclos (LCDC); Dr. L. Palkonyay (DD); Dr. D. Kertesz (LCDC).

* Membres : D^r D. Scheifele (président); D^r J. Spika (secrétaire général); N. Armstrong (agent du secrétariat des comités consultatifs); D^r P. DeWals; D^r S. Halperin; D^r B. Law; D^r M. Naus; D^r B. Ward; D^r I. Gemmill; D^r W. Schlech III; D^r P. Orr; D^r G. DeSerres; D^r J. Carsley.

Agents de liaison : D^r D. Carpenter (DN); D^r A. Carter (AMC); D^r T. Freeman (CMFC); D^r S. Hadler (CDC); D^r V. Marchessault (SCP); D^r J. Waters (CCE); D^r J. Levingood.

Membres d'office : D^r P. Duclos (LLCM); D^r L. Palkonyay (DM); D^r D. Kertesz (LLCM).

INTRODUCTION

Pertussis (whooping cough) is a highly communicable infection of the respiratory tract caused by *Bordetella pertussis*. The disease can affect individuals of any age; however, severity is greatest in young infants. The goal of pertussis control is to reduce the incidence and severe morbidity of pertussis among young children. Pertussis has been controlled in Canada through immunization; during the last 40 years, the incidence of pertussis has decreased by over 90% although outbreaks of pertussis continue to occur. Over the past 10 years, the annual number of reported cases has ranged from 1,000 to 10,000 cases, although these figures likely underrepresent the true incidence because of incomplete reporting. Hospitalizations for pertussis are still common in Canada and several deaths from pertussis occur each year, particularly in unimmunized infants.

PREPARATIONS USED FOR IMMUNIZATION

Whole-cell pertussis vaccines

Until recently, all pertussis vaccines available in Canada were so-called whole-cell pertussis vaccines. These vaccines are suspensions of killed *B. pertussis* organisms. Whole-cell pertussis vaccines are usually given combined with other agents, either adsorbed diphtheria and tetanus toxoids (DPT), adsorbed diphtheria and tetanus toxoids plus inactivated polio vaccine (DPT-Polio), or DPT or DPT-Polio combined with *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine (DPT-Hib, DPT-Polio-Hib). They are also available as a single, non-absorbed preparation. In combined vaccines, the whole-cell pertussis component potentiates the antibody response to diphtheria and tetanus antigens.

Acellular pertussis vaccines

Because of the frequency of local and systemic adverse reactions associated with whole-cell pertussis vaccines, acellular pertussis vaccines made from purified antigens of *B. pertussis* have been developed. All of the currently available acellular pertussis vaccines contain pertussis toxoid (PT) and most contain filamentous hemagglutinin (FHA). Other antigens contained in some products are the 69 kilodalton (69 kDa) membrane protein, also known as pertactin, and fimbriae. Although just recently introduced into North America, acellular pertussis vaccines have been in widespread use in Japan for over 15 years.

Like whole-cell vaccines, acellular pertussis vaccines are usually given combined with other agents including diphtheria and tetanus toxoids (DTaP) with or without inactivated polio vaccine (DTaP-Polio) and/or Hib conjugate vaccine (DTaP-Hib, DTaP-Polio-Hib). Although not available at this time, combinations with hepatitis B vaccine are also under development.

INTRODUCTION

La coqueluche est une infection très contagieuse des voies respiratoires causée par *Bordetella pertussis*. Elle peut frapper des personnes de tous âges, mais elle est particulièrement grave chez les nourrissons. Le but des mesures de lutte contre la coqueluche est de réduire l'incidence de cette maladie chez les jeunes enfants ainsi que la morbidité grave associée à celle-ci. On est parvenu à contrôler la situation au Canada grâce à la vaccination; au cours des 40 dernières années, l'incidence de la coqueluche a diminué de plus de 90 %, bien qu'il continue d'y avoir des éclosions de cette maladie. Au cours des 10 dernières années, le nombre de cas déclarés par année a fluctué entre 1 000 et 10 000. Il est probable que ces chiffres ne représentent pas l'incidence réelle de la maladie en raison de la sous-déclaration des cas. L'hospitalisation pour la coqueluche demeure fréquente au Canada, et l'on relève chaque année plusieurs décès, surtout parmi les nourrissons non vaccinés.

PRÉPARATIONS VACCINALES

Vaccins anticoqueluches à germe entier

Jusqu'à récemment, tous les vaccins anticoqueluches vendus sur le marché canadien étaient du type « à germe entier ». Ces vaccins sont des suspensions de *B. pertussis* tué. Ils sont habituellement administrés en association avec d'autres agents, soit les anatoxines diptérique et téstanique adsorbées (DCT), soit les anatoxines diptérique et téstanique adsorbées associées au vaccin contre la poliomyélite inactivé (DCT-Polio), soit le vaccin DCT ou DCT-Polio associé au vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) (DCT-Hib, DCT-Polio-Hib). On peut également se procurer le vaccin anticoqueluches seul, sous forme de préparation non adsorbée. Dans les vaccins associés, la composante anticoqueluches à germe entier potentialise la réponse immunitaire aux antigènes de la diptérie et du téstanos.

Vaccins anticoqueluches acellulaires

En raison de la fréquence des réactions indésirables localisées et systémiques associées aux vaccins anticoqueluches à germe entier, on a mis au point des vaccins anticoqueluches acellulaires, fabriqués à partir d'antigènes purifiés de *B. pertussis*. Tous les vaccins acellulaires actuellement offerts sur le marché contiennent de l'anatoxine coqueluches (AC), et la plupart contiennent de l'hémagglutinine filamentante (FHA). Certains produits contiennent d'autres antigènes, soit la protéine membranaire de 69 kilodaltons (69-kDa), connue sous le nom de pertactine, et les fimbriae. Bien qu'ils n'aient fait leur apparition sur le marché nord-américain que tout récemment, les vaccins anticoqueluches acellulaires sont couramment utilisés au Japon depuis plus de 15 ans.

Comme les vaccins à germe entier, les vaccins anticoqueluches acellulaires sont habituellement administrés en association avec d'autres agents, dont les anatoxines diptérique et téstanique (DCaT) combinées ou non au vaccin contre la poliomyélite inactivé (DCaT-Polio) et au vaccin conjugué contre Hib (DCaT-Hib, DCaT-Polio-Hib). On est actuellement en train de mettre au point des vaccins associés contenant une composante contre l'hépatite B, mais ils ne sont pas encore disponibles.

ADVERSE REACTIONS

Whole-cell pertussis vaccines

Whole-cell pertussis vaccine is usually administered in combination with diphtheria and tetanus toxoids; it is responsible for most of the reactions to DPT. Minor local reactions, such as transient pain, redness, swelling, and systemic reactions, such as fever, and fussiness occur in 50% to 75% of vaccine recipients, but are self-limited. Drowsiness and anorexia are also common. The incidence and severity of fever and irritability can be significantly reduced by the administration of acetaminophen (15 mg/kg/dose) at the time of inoculation and again at 4 and 8 hours after vaccination. Reducing fever may also minimize the occurrence of febrile convulsions associated with pertussis vaccine in susceptible children. Hence, acetaminophen prophylaxis is particularly recommended for children with a personal or family history of convulsions upon receiving whole-cell pertussis vaccine.

Persistent, inconsolable crying lasting ≥ 3 hours (1%) and high-pitched, unusual screaming (0.1%) have also been reported after pertussis vaccination. Convulsions and a hypotonic-hyporesponsive state have each been reported to occur at a frequency of about 1:1,750 injections of DPT⁽¹⁾. Most convulsions are brief, generalized, self-limited, and are usually associated with fever. Convulsions associated with pertussis vaccine are not associated with a subsequent seizure disorder. Complete recovery has been observed, without persistent neurological or developmental defects, on follow up of hypotonic-hyporesponsive episodes or convulsions.

Although there has been a concern about the possible association of severe neurologic illness (including encephalopathy) occurring within 72 hours of the administration of whole-cell pertussis vaccine, the risk of association is so small compared to the background rate of these types of events that the question of causation cannot be answered. Whether there is a risk of permanent brain damage following pertussis vaccination is even more controversial; available studies have been unable to prove causation.

Acellular pertussis vaccines

Reactogenicity of the acellular pertussis vaccines is less than that reported after whole-cell pertussis vaccines. In phase 2 and 3 studies of acellular pertussis vaccines, the incidence of local adverse reactions including tenderness, erythema, swelling, and general reactions, including fever, irritability, and drowsiness were significantly lower after immunization with acellular pertussis vaccines than whole-cell pertussis vaccines. In a US National Institutes of Health (NIH) sponsored multi-centre phase 2 study⁽²⁾ comparing 13 acellular pertussis vaccines and two whole-cell pertussis vaccines, differences in rates of adverse events were demonstrated between the acellular vaccines; however, no product was consistently less reactogenic. All were less reactogenic than the whole-cell vaccines. In the large phase 3 efficacy studies of acellular pertussis vaccines, less common adverse reactions such as persistent crying and hypotonic-hyporesponsive episodes were also less common after acellular pertussis vaccines, and were reported in similar frequency in recipients of non-pertussis containing vaccines. Convulsions were reported less frequently after acellular

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Vaccins anticoquelucheux à germe entier

Le vaccin anticoquelucheux à germe entier est habituellement administré en association avec les anatoxines diptérique et tétanique; c'est lui qui est à l'origine de la plupart des réactions au DCT. Des réactions localisées mineures, comme une sensibilité, un érythème et une enflure transitoires et des réactions systémiques, comme de la fièvre et de l'irritabilité, apparaissent chez 50 % à 75 % des vaccinés, mais elles disparaissent spontanément. La somnolence et l'anorexie sont aussi des réactions courantes. La fréquence et la gravité de la fièvre et de l'irritabilité peuvent être grandement atténues grâce à l'administration d'acétaminophène (15 mg/kg/dose) au moment de la vaccination ainsi que 4 et 8 heures après celle-ci. Le contrôle de la fièvre permet également de réduire le risque de convulsions fébriles associé au vaccin anticoquelucheux chez les enfants susceptibles. L'administration prophylactique d'acétaminophène est donc particulièrement recommandée chez les enfants ayant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions lors de l'administration du vaccin anticoquelucheux à germe entier.

Certains enfants pleurent sans arrêt et sont inconsolables durant ≥ 3 heures (1 %) ou poussent des cris aigus et inhabituels (0,1 %) après l'administration du vaccin anticoquelucheux. Certains cas de convulsions de même qu'une hypotonie et une hyporéactivité ont été notés, mais ces effets ne surviennent qu'environ 1:1 750 vaccinations avec le DCT⁽¹⁾. Le plus souvent, les convulsions sont brèves, généralisées et spontanément résolutives, et elles sont habituellement associées à de la fièvre. Aucun lien n'a été établi entre ces convulsions et des troubles épileptiques subséquents. Les enfants chez qui on avait observé des épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité se sont rétablis complètement et n'ont pas présenté de troubles neurologiques persistants ou de problèmes de développement.

Bien que l'on ait eu certaines inquiétudes au sujet d'un lien possible entre le vaccin à germe entier et l'apparition de troubles neurologiques graves (notamment l'encéphalopathie) au cours des 72 heures suivant la vaccination, le risque est si infime par rapport à la prévalence générale de ce type de troubles, qu'il est impossible de déterminer s'il existe vraiment un lien de causalité. La question de savoir si le vaccin anticoquelucheux risque de causer des lésions cérébrales permanentes est encore moins claire; les études qui existent n'ont pas permis d'établir l'existence d'un lien.

Vaccins anticoquelucheux acellulaires

La réactogénicité des vaccins anticoquelucheux acellulaires est inférieure à celle signalée après l'administration des vaccins anticoquelucheux à germe entier. Dans des essais de phase 2 et 3, l'incidence des réactions localisées, comme la sensibilité, l'érythème et l'enflure, et des réactions systémiques, comme la fièvre, l'irritabilité et la somnolence, était beaucoup plus faible après l'administration de vaccins acellulaires qu'après l'administration de vaccins à germe entier. Dans une étude multicentrique de phase 2⁽²⁾ parrainée par les *National Institutes of Health* (NIH) des États-Unis, on a comparé 13 vaccins acellulaires et deux vaccins à germe entier, et des différences dans les taux d'effets indésirables ont pu être établies entre les vaccins acellulaires; toutefois, aucun produit n'était systématiquement moins réactogène. Tous étaient moins réactogènes que les vaccins à germe entier. Dans les importantes études de phase 3 sur l'efficacité des vaccins anticoquelucheux acellulaires, les réactions indésirables moins courantes, telles que les pleurs persistants et les épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité, étaient également moins courantes après l'administration de ces vaccins et elles étaient déclarées aussi fréquemment chez les personnes qui recevaient des vaccins ne

pertussis vaccines in some of the efficacy studies but not others. Table 1 presents data from the Swedish efficacy study⁽³⁾ of two acellular pertussis vaccines, an American whole-cell vaccine, and a diphtheria-tetanus toxoid vaccine (DT), and is representative of rates of adverse reactions following pertussis vaccines.

Table 1
Adverse reactions associated with pertussis vaccine

Adverse reaction	Percent (%) reporting within 72 hours of one of three-dose infant series			
	DT (7,667 doses)	DPT (6,143 doses)	DTaP #1 (7,650 doses)	DTaP #2 (7,699 doses)
Tenderness	22,2	80,5	21,8	22,2
Nodule ≥ 2 cm	6,0	22,3	6,6	7,8
Erythema ≥ 2 cm	3,5	14,6	3,1	4,8
Fever ≥ 38°C	34,8	90,4	35,2	36,9
Fever ≥ 40°C	0,091	0,456	0,052	0,026
Unusual cry	13,5	54,6	14,0	12,8
Persistent cry ≥ 1 hour	4,9	20,1	5,4	4,9
Persistent cry ≥ 3 hours	0,013	0,374	0,026	0,052
Convulsions	0,026	0,016	0,026	0
Hypotonic-hyporesponsive episode	0	0,081	0	0,012

Because of the lower incidence of fever associated with acellular pertussis vaccines, there may be less justification for routine use of prophylactic acetaminophen. Acetaminophen may be considered in children with a high risk of febrile seizures.

IMMUNOGENICITY

There is no known direct correlation between levels of specific pertussis antibodies and protection against pertussis. For whole-cell pertussis vaccines, vaccine potency and efficacy correlate with a minimum of four international units (IU) in the intracerebral mouse-protection assay. Susceptibility of a population to pertussis correlates best with agglutinin antibodies but these do not adequately predict protection in an individual⁽⁴⁾. Antibody responses to specific pertussis antigens vary widely among different whole-cell vaccines⁽⁵⁾. Acellular pertussis vaccines prepared from purified pertussis antigens evoke a more predictable antibody response in that they elicit antibodies to all of the vaccine constituents. In comparative studies of acellular pertussis vaccines, however, the level of antibodies achieved post

renfermant pas la composante anticoquelucheuse. Les convulsions étaient signalées moins fréquemment après l'administration de vaccins anticoqueluches acellulaires dans certaines des études sur l'efficacité, mais non dans d'autres. Le tableau 1 présente des données provenant de l'étude suédoise⁽³⁾ sur l'efficacité de deux vaccins anticoqueluches acellulaires, d'un vaccin américain à germe entier et d'un vaccin associant les anatoxines diptérique et tétanique (DT); ces données sont représentatives des taux de réactions indésirables consécutives à l'administration des vaccins anticoqueluches.

Tableau 1
Réactions indésirables associées au vaccin anticoqueluches

Réaction indésirable	Pourcentage (%) de déclarations dans les 72 heures suivant l'administration d'une des trois doses de la série vaccinale pour des nourrissons			
	DT (7 667 doses)	DCT (6 143 doses)	DCaT n° 1 (7 650 doses)	DCaT n° 2 (7 699 doses)
Sensibilité	22,2	80,5	21,8	22,2
Nodule ≥ 2 cm	6,0	22,3	6,6	7,8
Érythème ≥ 2 cm	3,5	14,6	3,1	4,8
Fièvre ≥ 38 °C	34,8	90,4	35,2	36,9
Fièvre ≥ 40 °C	0,091	0,456	0,052	0,026
Cris inhabituels	13,5	54,6	14,0	12,8
Pleurs persistants ≥ 1 heure	4,9	20,1	5,4	4,9
Pleurs persistants ≥ 3 heures	0,013	0,374	0,026	0,052
Convulsions	0,026	0,016	0,026	0
Épisode d'hypotonie et d'hyporéactivité	0	0,081	0	0,012

Étant donné que les vaccins anticoqueluches acellulaires provoquent moins de fièvre, l'administration systématique d'acétaminophène à des fins prophylactiques est peut-être moins justifiée dans leur cas. L'acétaminophène peut être envisagé pour les enfants présentant un risque élevé de convulsions fébriles.

IMMUNOGÉNICITÉ

On n'a découvert aucune corrélation directe entre les titres des anticorps spécifiques de la coqueluche et la protection contre la coqueluche. Dans le cas des vaccins anticoqueluches à germe entier, on a pu établir une corrélation entre le pouvoir immunogène et l'efficacité, et un minimum de quatre unités internationales (UI), dans le cadre d'une évaluation de la capacité d'induire une protection intracérébrale efficace chez la souris. La réceptivité d'une population à la coqueluche est davantage liée aux titres des agglutinines, mais ceux-ci ne permettent pas de prévoir avec exactitude la protection conférée à une personne⁽⁴⁾. La réponse immunitaire aux antigènes spécifiques de la coqueluche varie grandement, selon le vaccin à germe entier employé⁽⁵⁾. Les vaccins anticoqueluches acellulaires préparés à partir d'antigènes de la coqueluche purifiés suscitent une réponse immunitaire plus prévisible,

vaccination does not directly correlate with the antigen quantity of the vaccine⁽⁶⁾.

puisque'ils provoquent la production d'anticorps à toutes leurs composantes. Cependant, dans des analyses comparatives des vaccins anticoquelucheux acellulaires, on a constaté qu'il n'y avait pas de corrélation directe entre le titre d'anticorps obtenu après la vaccination et la quantité d'antigènes contenue dans les vaccins⁽⁶⁾.

Table 2/Tableau 2

Summary of efficacy studies with acellular pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids in infants
Résumé d'études sur l'efficacité des vaccins anticoquelucheux acellulaires administrés en association avec les anatoxines diphthérique et tétanique chez les nourrissons

Study site Lieu de l'étude	Vaccine composition Composition du vaccin				Vaccine manufacturer Fabricant du vaccin	Study design Méthodologie de l'étude		Vaccine efficacy Efficacité du vaccin (95% CI)/(IC à 95%)	
	PT/AC	FHA	69 kDa	FIM		Description	Schedule (mos) Échéancier (mois)	DTaP DCaT	DTwP DCeT
Munich, Germany Munich, Allemagne	✓	✓			Connaught Laboratories (United States) Laboratoires Connaught (États-Unis)	†	2, 4, 6	94 (65-99)	97 (73-99)
Erlangen, Germany Erlangen, Allemagne	✓	✓	✓	✓	Wyeth-Lederle	††	2, 4, 6 2, 4, 6, 15-18	74 (55-85) 84 (79-n.d.)	85 (72-93) 93 (89-n.d.)
Stockholm, Sweden Stockholm, Suède	✓	✓	✓	✓	Connaught Laboratories (Canada) Laboratoires Connaught (Canada)	†††	2, 4, 6	85 (81-89)	48 (37-58)
	✓	✓			SmithKline Beecham	†††	2, 4, 6	59 (51-66)	
Italy Italie	✓	✓	✓		Chiron-Biocine	†††	2, 4, 6	84 (76-90)	36 (14-52)
	✓	✓	✓		SmithKline Beecham	†††	2, 4, 6	84 (76-89)	
Göteborg, Sweden Göteborg, Suède	✓				Amvax	†††	3, 5, 12	71 (63-78)	none/aucune
Mainz, Germany Mayence, Allemagne	✓	✓	✓		SmithKline Beecham	††††	3, 4, 5, 15-19	89 (77-95)	98 (83-99)
Senegal, West Africa Sénégal, Afrique occidentale	✓	✓			Pasteur Mérieux	†††††	2, 4, 6	86 (71-93)	96 (87-99)

CI/IC = confidence interval/intervalle de confiance

PT/AC = pertussis toxoid/anatoxine coquelucheuse

FHA = filamentous hemagglutinin/hémagglutinine filamenteuse

69 kDa = 69 kilodalton membrane protein/protéine membranaire de 69 kilodaltons

FIM = fimbriae

a (in DTaP) = acellular

w (in DTwP) = whole-cell

n.d. = not determined/non déterminé

a (dans DCaT) = acellulaire

e (dans DCeT) = à germe entier

† prospective case-control study/étude prospective cas-témoins.

†† randomized, double-blind cohort study; non-randomized, open diphtheria-tetanus control/étude de cohortes randomisée à double insu avec étude ouverte non randomisée de contrôle sur les anatoxines diphthérique et téstanique.

††† prospective, randomized, double-blind placebo-controlled cohort study/étude de cohortes contrôlée contre placebo, prospective, randomisée, à double insu.

†††† prospective, blinded household-contact study/étude prospective, à double insu sur les contacts familiaux.

††††† prospective, randomized, double-blind cohort study; parallel non-study diphtheria-tetanus control.

étude de cohortes prospective, randomisée, à double insu, avec essai en contrôle parallèle hors étude du vaccin diphthérie-tétanos.

EFFICACY

Whole-cell vaccine

Controlled clinical trials of whole-cell pertussis vaccines in the 1940s and 1950s demonstrated efficacy between 70% to 90%. Although no randomized controlled clinical trials had been done over the last four decades, household-contact studies and case-control studies suggested a wider variation in the efficacy of whole cell vaccine ranging from 40% to 100%. The efficacy of the whole-cell vaccine, produced by Pasteur Mérieux Connaught Canada and used in most of Canada, has not been measured in a randomized controlled clinical trial; epidemiologic studies suggest that its efficacy may be below the 70% to 90% efficacy estimates^(7,8). In addition, the efficacy of whole-cell pertussis vaccine diminishes as the time interval since vaccination increases⁽⁹⁾. This may account for the increasing incidence of pertussis in school-aged children and adolescents.

Acellular pertussis vaccines

In the last 2 years, the results of seven studies of the efficacy of eight DTaP vaccines have been reported^(3,10-13). The studies were not designed to compare the efficacy of acellular pertussis vaccines and involved different study designs; therefore few conclusions can be made about the relative merits of the various products. All of the acellular vaccines were efficacious; most were as effective or more effective than the whole-cell DPT vaccines included as a control. Table 2 summarizes the results of the efficacy studies.

Duration of protection of acellular pertussis vaccines is not known. Long-term follow up is planned for several of the cohorts that participated in these efficacy studies.

RECOMMENDED USAGE

Immunization against pertussis consists of three doses given at intervals of 4 to 8 weeks beginning at 2 months of age, a fourth dose 6 to 12 months after the third dose (most available data are with the fourth dose at 15 to 18 months of age following the third dose at 6 months of age) and a fifth dose at 4 to 6 years of age.

The dosage and route of administration should be as recommended by the manufacturer. Adsorbed vaccines are given intramuscularly. It is important that pertussis vaccination begin and be completed on time to ensure the greatest possible protection to the young infant, in whom the disease can be very serious. Because adverse reactions may be more common and the disease is typically less severe in older children, adolescents and adults, immunization with the whole-cell pertussis vaccine is not recommended for persons ≥ 7 years of age. However, older children, adolescents, and adults who develop pertussis are an important source of infection for young infants. For this reason, studies are underway to assess the role of pertussis in adolescents and adult cough illness, and the safety, immunogenicity, and efficacy of acellular pertussis vaccines in adolescents and adults. Immunization in these age groups may be recommended in the future. Acellular pertussis vaccine has been used safely for control of pertussis in defined populations such as school or hospital

EFFICACITÉ

Vaccins anticoquelucheux à germe entier

Des essais cliniques contrôlés, effectués sur des vaccins anticoquelucheux à germe entier dans les années 40 et 50, ont démontré que l'efficacité se situait entre 70 % et 90 %. Bien qu'aucun essai clinique randomisé contrôlé n'ait été effectué au cours des quatre dernières décennies, des études sur les contacts familiaux et des études cas-témoins ont laissé entrevoir une variation plus grande de l'efficacité des vaccins à germe entier, soit entre 40 % et 100 %. L'efficacité du vaccin à germe entier de Pasteur Mérieux Connaught Canada, qui est employé dans presque tout le Canada, n'a pas été mesurée dans le cadre d'un essai clinique randomisé contrôlé; des études épidémiologiques laissent croire que son taux d'efficacité pourrait se situer au-dessous des 70 % à 90 % que l'on avait estimés^(7,8). De plus, l'efficacité du vaccin à germe entier diminue progressivement après la vaccination⁽⁹⁾. Ceci pourrait expliquer l'incidence croissante de la coqueluche chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents.

Vaccins anticoquelucheux acellulaires

Au cours des 2 dernières années, on a publié les résultats de sept études sur l'efficacité de huit vaccins DCaT^(3,10-13). Ces études n'étaient pas conçues pour comparer l'efficacité des vaccins anticoquelucheux acellulaires, et leurs méthodologies étaient différentes; par conséquent, il y a peu de conclusions à en tirer au sujet de la valeur relative des différents produits. Tous les vaccins acellulaires étaient efficaces; la plupart étaient au moins aussi efficaces que les vaccins DCT à germe entier servant de points de comparaison. Le tableau 2 donne un résumé des résultats des études sur l'efficacité.

On ne connaît pas la durée de la protection conférée par les vaccins anticoquelucheux acellulaires. On prévoit un suivi à long terme auprès de plusieurs des cohortes qui ont participé à ces études sur l'efficacité.

INDICATIONS

La vaccination contre la coqueluche consiste à administrer trois doses à des intervalles de 4 à 8 semaines, à compter de l'âge de 2 mois, une quatrième dose, de 6 à 12 mois après la troisième (selon la plupart des données disponibles, la quatrième dose serait administrée entre l'âge de 15 et 18 mois, après l'administration de la troisième à l'âge de 6 mois) et une cinquième dose, entre 4 et 6 ans.

La dose et la voie d'administration doivent être conformes aux recommandations du fabricant. Dans le cas des vaccins adsorbés, il faut prévoir une administration par voie intramusculaire. Il importe de commencer et de terminer la vaccination contre la coqueluche aux moments prévus, de façon à assurer la meilleure protection possible au nourrisson, chez qui la maladie peut être très grave. Étant donné que les réactions indésirables peuvent être plus courantes et que la maladie est habituellement moins grave chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes, on ne recommande pas l'administration du vaccin anticoquelucheux à germe entier aux personnes de ≥ 7 ans. Cependant, les personnes de ces trois groupes qui sont atteintes de la coqueluche sont une importante source d'infection pour les nourrissons. C'est pourquoi on a entrepris des études pour évaluer le rôle de la coqueluche dans les maladies s'accompagnant d'une toux chez les adolescents et les adultes, ainsi que l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins anticoquelucheux acellulaires chez les adolescents et les adultes. Il se pourrait que l'on recommande à l'avenir la vaccination des personnes de ces groupes d'âge.

outbreaks, although data supporting its use is lacking. Should its use be considered for this purpose, it should be undertaken with specific informed consent and with a formal evaluation of its effectiveness.

Either acellular and whole-cell pertussis vaccines may be used for immunization against pertussis. Whole-cell pertussis vaccines are known to cause very high rates of local adverse reactions following the fifth dose⁽¹⁴⁾. Administering this dose with acellular pertussis vaccine results in much lower rates of these adverse reactions. In view of the lower incidence of vaccine associated adverse events with all doses and the possibility that the acellular pertussis vaccines may be more efficacious than the whole-cell pertussis vaccine in widespread use in Canada, the use of acellular pertussis vaccines should be given preference and should be introduced in provincial and territorial immunization programs for all doses as soon as possible. For children who have already begun their immunization series with whole-cell pertussis vaccine, acellular pertussis vaccine should be substituted for the next and all subsequent doses.

Efficacy for most of the acellular pertussis vaccines was demonstrated after three doses of the same vaccine. No data are available regarding the interchangeability of acellular pertussis vaccines; therefore, whenever possible, efforts should be made to complete the first three doses with the same acellular pertussis vaccine. Although data are similarly lacking, the acellular vaccines can be considered interchangeable for the fourth and fifth doses because it may be difficult to ensure supply of the same vaccine during the entire 4- to 6-year immunization period.

Acellular pertussis vaccine is recommended to complete pertussis immunization in children whose series was interrupted because of the more extensive contraindications to pertussis immunization as listed in previous editions of the *Canadian Immunization Guide* (also see "Conditions Not Considered Contraindications to Pertussis Vaccine" below). Use of the acellular pertussis vaccine should also be encouraged for children in whom pertussis vaccine was removed from their immunization series because of "false contraindications" or parental concerns about adverse reactions associated with the whole-cell pertussis vaccine.

Vaccines which combine antigens against multiple diseases enhance immunization compliance by decreasing the necessary number of injections and visits, and therefore should be encouraged. Both whole-cell and acellular pertussis vaccines are available as pertussis-only vaccines and in combination with diphtheria and tetanus toxoids, as well as with inactivated polio vaccine, and Hib conjugate vaccine. In general, adverse reactions associated with the combination vaccines are no more frequent than those associated with the constituent vaccines. Antibody response to combination antigens is complex; combination vaccines may have increased, decreased, or unaffected immunogenicity when compared to the individual vaccines and the effects may differ among products produced by different manufacturers. As a rule, despite some "immune interference" between antigens, all licensed combination vaccines have demonstrated adequate immunogenicity to each of the constituent vaccines. For this reason, when combination vaccines are

Le vaccin anticoquelucheux acellulaire a été utilisé en toute sécurité pour lutter contre la coqueluche au sein de populations définies, notamment à l'occasion d'épidémies dans des écoles ou des hôpitaux, bien qu'il n'y ait pas de données pour appuyer son utilisation. Si l'on envisageait de l'utiliser à pareille fin, il faudrait le faire avec le consentement éclairé des personnes concernées et en prévoyant une évaluation en bonne et due forme de son efficacité.

Pour protéger la population contre la coqueluche, on peut utiliser soit un vaccin acellulaire ou un vaccin à germe entier. On sait que les vaccins anticoquelucheux à germe entier causent des taux très élevés de réactions indésirables localisées après la cinquième dose⁽¹⁴⁾. Quand on utilise pour cette dose un vaccin acellulaire, les taux de réactions indésirables sont beaucoup plus bas. Étant donné qu'il y a moins de réactions indésirables après toutes les doses des vaccins acellulaires et qu'il se pourrait que ces vaccins soient plus efficaces que les vaccins à germe entier couramment utilisés au Canada, il conviendrait d'utiliser de préférence les vaccins acellulaires et de les inclure le plus tôt possible dans les programmes d'immunisation provinciaux et territoriaux, pour toutes les doses. Dans le cas des enfants qui ont déjà commencé à recevoir la série vaccinale faisant appel au vaccin à germe entier, il conviendrait de substituer à ce dernier un vaccin acellulaire pour toutes les doses subséquentes.

L'efficacité de la plupart des vaccins acellulaires a pu être démontrée après trois doses du même vaccin. Il n'existe aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins anticoquelucheux acellulaires; par conséquent, il faut tenter, autant que possible, d'utiliser le même vaccin acellulaire pour les trois premières doses. Bien que, là encore, il n'y ait pas de données sur lesquelles s'appuyer, on peut considérer que les vaccins acellulaires soit interchangeables pour les quatrième et cinquième doses, étant donné qu'il risque d'être difficile d'assurer la disponibilité d'un même vaccin pendant les 4 à 6 années de la période de vaccination.

Il est recommandé d'utiliser un vaccin acellulaire pour compléter la vaccination des enfants dont la série a été interrompue en raison des contre-indications plus nombreuses que l'on trouvait dans les éditions antérieures du *Guide canadien d'immunisation* au sujet du vaccin contre la coqueluche (voir également la section « États non considérés comme des contre-indications de la vaccination contre la coqueluche » ci-après). Il faudrait également encourager l'utilisation d'un vaccin acellulaire dans les cas où l'on a retiré le vaccin anticoquelucheux de la série vaccinale d'un enfant en raison de « fausses contre-indications » ou des inquiétudes des parents au sujet des réactions indésirables associées au vaccin à germe entier.

Les vaccins qui associent des antigènes contre plusieurs maladies facilitent la conformité au programme de vaccination en réduisant le nombre des injections et des visites nécessaires; il convient donc d'encourager leur utilisation. Les vaccins anticoquelucheux acellulaires et à germe entier existent seuls et ils sont également offerts en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique, ainsi qu'avec le vaccin contre la poliomyélite inactivé et le vaccin conjugué contre Hib. En général, il n'y a pas plus de réactions indésirables aux vaccins associés qu'aux vaccins qui les constituent. La réponse immunitaire aux antigènes associés est complexe; les vaccins associés peuvent avoir une immunogénicité accrue, réduite ou inchangée par rapport aux vaccins administrés seuls, et les effets peuvent varier entre des produits provenant de fabricants différents. De façon générale, malgré une certaine « interférence immunitaire » entre les antigènes, tous les vaccins associés homologués ont manifesté une immunogénicité suffisante par rapport à chacun des vaccins qui les composent. Aussi convient-il de favoriser l'utilisation des vaccins associés, lorsqu'ils sont disponibles, en vue de faciliter la conformité au programme

available, their use should be encouraged to facilitate vaccine compliance. Conversely, however, the need for multiple injections should not delay implementing of vaccines that provide advantages in safety, immunogenicity, efficacy, or cost.

Acellular or whole-cell pertussis-containing vaccines may be administered simultaneously with other inactivated and live vaccines at different sites. None of the products should be mixed in the same syringe with any other vaccines unless specifically approved and described in the product monograph.

Children who have had natural pertussis can continue to receive pertussis-containing vaccines without risk. Because of concern about adverse reactions associated with whole-cell pertussis vaccine, removal of the pertussis component from subsequent immunizations following culture-positive pertussis was previously recommended because of immunity conferred by infection. Although further data are needed, with the increased safety profile of the acellular pertussis vaccine, elimination of the pertussis component from the vaccine no longer appears necessary, thereby simplifying immunization programs. Continuation of immunization with acellular pertussis vaccine may also confer additional benefit to infants < 6 months of age who often have a sub-optimal antibody response to natural pertussis infection.

CONTRAINDICATIONS AND PRECAUTIONS

Absolute

Pertussis vaccine should not be given to individuals who have had an anaphylactic reaction to a previous dose. Because these events are so rare, it is not known which component of the combined DPT or DTaP (or additional antigens in the combination vaccines) is responsible for allergic reactions. Therefore, no further doses of any of the vaccine components should be given unless assessment implicates the responsible antigen.

Relative

Hypotonic-hyporesponsive episodes are **not** a contraindication or relative contraindication for the use of acellular pertussis vaccine. Because the incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes appears similar between DTaP recipients and DT recipients, it is difficult to attribute causation of hypotonic-hyporesponsive episodes in recipients of DTaP to the pertussis component; continued immunization with all antigens is recommended.

If acellular pertussis vaccine is not available and the incidence of pertussis remains high in the area, whole-cell vaccine can be used in children with a previous hypotonic-hyporesponsive episode. In areas of low incidence, however, it may be prudent to withhold the whole-cell pertussis component and continue vaccination with DT; consultation with the local medical officer of health is recommended.

Deferral

Deferral of pertussis immunization for children with evolving neurological conditions is no longer necessary because of the

de vaccination. Inversement, toutefois, il ne faudrait pas que, parce qu'ils requièrent un nombre plus grand d'injections, on retarde l'utilisation de vaccins offrant des avantages sur les plans de l'innocuité, de l'immunogénicité, de l'efficacité ou du coût.

Les vaccins comportant une composante anticoquelucheuse acellulaire ou à germe entier peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins inactivés ou vivants, mais en des points différents. Aucun des produits ne devrait être mélangé dans une même seringue à d'autres vaccins, à moins que cette pratique ne soit expressément décrite et approuvée dans la monographie du produit.

Les enfants qui ont déjà été atteints de la coqueluche peuvent continuer à recevoir sans danger des vaccins comportant une composante anticoquelucheuse. En raison du risque de réactions indésirables associé aux vaccins anticoqueluches à germe entier, on recommandait autrefois de retirer la composante anticoquelucheuse des vaccins administrés à la suite d'une coqueluche confirmée par culture, vu l'immunité conférée par l'infection. Bien qu'on ait encore besoin de plus d'information à ce sujet, l'élimination de la composante anticoquelucheuse ne semble plus nécessaire, compte tenu de l'innocuité accrue du vaccin anticoqueluches acellulaire, ce qui simplifie les programmes d'immunisation. Et le fait de poursuivre l'immunisation en utilisant un vaccin anticoqueluches acellulaire peut également conférer une meilleure protection aux nourrissons de < 6 mois, qui ont souvent une faible réponse immunitaire à la suite d'une coqueluche.

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Absolues

Il faut éviter d'administrer un vaccin anticoqueluches aux personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure. Étant donné que ce type de réaction est extrêmement rare, on ignore quelle composante du vaccin associé DCT ou DCaT (ou quels antigènes additionnels des vaccins associés) provoque les réactions allergiques. On ne doit donc administrer aucune autre dose d'aucune des composantes vaccinales, à moins qu'une vérification ne permette d'identifier l'antigène responsable.

Relatives

Les épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité ne sont **ni** une contre-indication absolue **ni** une contre-indication relative à l'utilisation d'un vaccin anticoqueluches acellulaire. Comme la fréquence de ces épisodes paraît semblable chez les personnes qui ont reçu le DCaT et celles qui ont reçu le DT, il est difficile de prétendre que la composante anticoqueluches est la cause de ces épisodes chez les personnes ayant reçu le DCaT; on recommande de poursuivre la vaccination sans exclure d'antigènes.

Si l'on ne dispose pas de vaccin anticoqueluches acellulaire et si l'incidence de la coqueluche demeure élevée dans la région, on peut utiliser un vaccin à germe entier chez les enfants ayant déjà eu un épisode d'hypotonie et d'hyporéactivité. Mais, dans les régions où l'incidence est faible, il peut être prudent d'exclure la composante anticoqueluches à germe entier et de poursuivre la vaccination en utilisant uniquement le vaccin DT; il est recommandé de consulter à ce sujet le médecin-hygieniste local.

Report de la vaccination

Il n'est plus nécessaire de reporter la vaccination contre la coqueluche chez les enfants présentant des troubles neurologiques évolutifs, étant

availability of acellular pertussis vaccines. Specific data using these vaccines are not available in individuals with neurologic diseases and must await post-marketing surveillance. However, since the incidence of adverse events including fever and seizures was no different in recipients of DTaP or DT, it makes little sense to defer the pertussis component of the vaccine.

If acellular pertussis vaccine is not available, deferral of whole-cell pertussis immunization may be considered in children with a progressive, evolving, or unstable neurologic condition in order to prevent confusion of the diagnosis if an adverse event occurs. Such conditions include tuberous sclerosis, poorly controlled convulsions, central nervous system malformations, or neurodegenerative diseases. Continued deferral should be reassessed at each visit; pertussis vaccination should be reinstated when the condition has resolved, been corrected or controlled, or when acellular pertussis vaccine becomes available. If the individual had proceeded on with the immunization series with the other antigens, pertussis vaccine alone can be used to complete the series.

CONDITIONS NOT CONSIDERED CONTRAINDICATIONS TO PERTUSSIS VACCINE

Certain other events temporally associated with pertussis vaccination are not considered contraindications. However, because of the higher incidence of these events with whole-cell pertussis vaccine, the use of acellular pertussis vaccine is preferred in individuals who have had one of these events with a previous dose.

- High fever within 48 hours of vaccination, attributed to vaccination and not to intercurrent illness, indicates the likelihood of recurrence of fever with subsequent doses. Febrile convulsions may be more likely in a susceptible child who develops high fever. However, there are no long-term sequelae from these convulsions and pertussis vaccination can continue. Acetaminophen prophylaxis reduces the incidence of fever and may reduce febrile convulsions temporally related to pertussis vaccination.
- Afebrile convulsions have not been shown to be caused by pertussis vaccine and are not a contraindication to pertussis vaccination.
- Persistent, inconsolable crying and an unusual high-pitched cry after pertussis vaccine are also not associated with any sequelae and may simply be a pain response at the site of injection in young infants. These reactions do not preclude further pertussis vaccination.
- Onset of encephalopathy temporally related to pertussis vaccination does not indicate that the vaccine was the cause. Encephalopathy itself from whatever cause is not a contraindication to pertussis vaccination.

UNANSWERED QUESTIONS

A number of questions about acellular pertussis vaccines remain to be answered. More data are needed on the interchangeability of the various acellular pertussis vaccine products. The optimal number of doses (duration of protection) and

donné que l'on a maintenant des vaccins acellulaires. On ne dispose pas de données précises concernant l'utilisation de ces vaccins chez des personnes présentant des troubles neurologiques, et il faudra attendre les résultats d'une surveillance postcommercialisation. Cependant, étant donné que l'incidence des incidents indésirables, comme la fièvre et les convulsions, n'est pas différente chez les personnes qui ont reçu le DCaT ou celles qui ont reçu le DT, il n'y a pas vraiment de raison de reporter l'administration de la composante anticoquelucheuse du vaccin.

Si l'on ne dispose pas de vaccin anticoquelucheux acellulaire, on peut envisager de reporter l'administration d'un vaccin à germe entier chez les enfants présentant des troubles neurologiques progressifs, évolutifs ou instables, afin de prévenir toute confusion dans le diagnostic, si un incident indésirable devait se produire. Parmi ces troubles, mentionnons la sclérose tubéreuse, des crises convulsives mal contrôlées, des malformations du système nerveux central et des maladies neurodégénératives. Il y a lieu de réévaluer la décision de reporter la vaccination à chaque consultation; la vaccination doit être poursuivie lorsque le trouble a été guéri, corrigé ou contrôlé. Si l'enfant a continué de recevoir les autres antigènes de la série vaccinale, on peut administrer le vaccin anticoquelucheux seul, pour compléter la série.

ÉTATS NON CONSIDÉRÉS COMME DES CONTRE-INDICATIONS DE LA VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE

Certains autres incidents associés dans le temps à la vaccination contre la coqueluche ne sont pas considérés comme des contre-indications. Toutefois, étant donné que ces incidents sont plus fréquents après l'administration d'un vaccin à germe entier, il est préférable d'administrer un vaccin acellulaire aux personnes qui ont manifesté un de ces effets après avoir reçu une dose antérieure.

- Lorsqu'une fièvre élevée survient dans les 48 heures suivant la vaccination et qu'elle est attribuable à la vaccination et non à une maladie intercurrente, cela signifie que les doses subséquentes seront probablement aussi suivies de fièvre. Un enfant susceptible qui présente une forte fièvre risque davantage d'avoir des convulsions fébriles. Celles-ci ne laissent toutefois pas de séquelles durables, et la vaccination contre la coqueluche peut être poursuivie. La prophylaxie à l'acétaminophène réduit l'incidence de la fièvre et peut-être aussi les convulsions fébriles reliées dans le temps à la vaccination.
- Il n'a pas été démontré que les convulsions afebriles sont liées au vaccin anticoquelucheux et, par conséquent, elles ne sont pas une contre-indication valable.
- Des pleurs incessants et des cris aigus inhabituels après un vaccin contre la coqueluche ne sont pas non plus associés à des séquelles et ils peuvent simplement être une réaction à la douleur au site d'injection chez les nourrissons. Ces réactions ne sont pas non plus une contre-indication à la vaccination.
- La survenue d'une encéphalopathie peu de temps après la vaccination contre la coqueluche ne signifie pas qu'il y a un lien causal entre les deux. L'encéphalopathie, quelle qu'en soit la cause, n'est pas en soi une contre-indication à la vaccination.

QUESTIONS SANS RÉPONSE

Un certain nombre de questions concernant les vaccins anticoqueluches acellulaires demeurent sans réponse. On a besoin de plus de données sur l'interchangeabilité des différents produits acellulaires qui existent. Il faudra déterminer le nombre optimal de doses (durée de la

the role of pertussis immunization in adolescents and adults needs to be clarified as does the result of cumulative doses of acellular pertussis vaccines on the adverse event profile. Estimates of the rates of adverse reactions in special populations are needed, including individuals with neurologic abnormalities and children after natural infection. Careful studies are needed to assess the effect of implementing acellular pertussis vaccine on the epidemiology of pertussis in Canada, with particular attention on young infants and school-aged children. These studies are particularly important in view of the fact that the efficacy studies of acellular pertussis vaccine were performed with DTaP whereas the implementation of the vaccine will include combinations with additional antigens.

LICENSED VACCINES

Table 3 summarizes the names, manufacturers, constituents, and indications for licensed whole-cell and acellular pertussis vaccines.

Acellular vaccines are discussed below, following the list of whole-cell pertussis vaccines.

Whole-Cell Pertussis Vaccines

Pasteur Mérieux Connaught Canada

Pertussis Vaccine: pertussis (P)

DPT Adsorbed: diphtheria, pertussis, and tetanus (DPT)

DPT-Polio Adsorbed: diphtheria, pertussis, tetanus, and polio (DPT-Polio)

DPT-Hib: diphtheria, pertussis, tetanus, and Hib conjugate (DPT-Hib)

PENTATM: diphtheria, pertussis, tetanus, polio, and Hib conjugate (DPT-Polio-Hib)

Wyeth-Ayerst Canada Inc.

TRI-IMMUNOL[®]: diphtheria, pertussis, and tetanus (DPT)

TETRAMUNE: diphtheria, pertussis, tetanus, and Hib conjugate (DPT-Hib)

Acellular Pertussis Vaccines

Pasteur Mérieux Connaught Canada

TRIPACELTM: component pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids, adsorbed (DTaP)

QUADRACELTM: component pertussis vaccine, combined with diphtheria and tetanus toxoids, adsorbed, combined with inactivated polio vaccine (DTaP-Polio)

protection) et le rôle de la vaccination contre la coqueluche chez les adolescents et les adultes, de même que l'effet de doses cumulatives de vaccins acellulaires sur le profil des réactions indésirables. On a également besoin d'estimations des taux de réactions indésirables parmi des populations particulières, notamment les personnes souffrant de troubles neurologiques et les enfants qui ont déjà été atteints de la coqueluche. Il faudra étudier soigneusement l'effet de l'adoption du vaccin anticoqueluchéux acellulaire sur l'épidémiologie de la coqueluche au Canada, en accordant une attention particulière aux nourrissons et aux enfants d'âge scolaire. Ces études sont particulièrement importantes si l'on tient compte du fait que les études concernant l'efficacité du vaccin acellulaire portaient sur le DCaT, alors que le vaccin adopté inclura des antigènes additionnels.

VACCINS HOMOLOGUÉS

Le tableau 3 donne les noms, fabricants, composantes et indications des vaccins anticoqueluchéaux acellulaires et à germe entier homologués.

Les vaccins acellulaires sont analysés ci-dessous, après la liste des vaccins à germe entier.

Vaccins anticoqueluchéaux à germe entier

Pasteur Mérieux Connaught Canada

Vaccin anticoqueluchéux : coqueluche (C)

DCT adsorbé : diptéria, coqueluche et téstanos (DCT)

DCT-Polio adsorbé : diptéria, coqueluche, téstanos et poliomylélite (DCT-Polio)

DCT-Hib : diptéria, coqueluche, téstanos et vaccin conjugué contre Hib (DCT-Hib)

PENTA^{MC} : diptéria, coqueluche, téstanos, poliomylélite et vaccin conjugué contre Hib (DCT-Polio-Hib)

Wyeth-Ayerst Canada Inc.

TRI-IMMUNOL[®] : diptéria, coqueluche et téstanos (DCT)

TETRAMUNE : diptéria, coqueluche, téstanos et vaccin conjugué contre Hib (DCT-Hib)

Vaccins anticoqueluchéaux acellulaires

Pasteur Mérieux Connaught Canada

TRIPACEL^{MC} : vaccin anticoqueluchéaux associé aux anatoxines diptérique et téstanique, adsorbé (DCaT)

QUADRACEL^{MC} : vaccin anticoqueluchéaux, anatoxines diptérique et téstanique, adsorbé, en association avec le vaccin contre la poliomylélite inactivé (DCaT-Polio)

Table 3
Summary of Licensed Vaccines and Indications

Manufacturer	Product	Constituents	Indications
Acellular Pertussis Vaccines			
Pasteur Mérieux Connaught Canada	TRIPACEL™ (DTaP)	diphtheria (15 Lf) tetanus (5 Lf) PT (20 µg) FHA (20 µg) 69 kDa (3 µg) fimbriae (combined agglutinogens types 2 and 3) (5 µg)	primary and booster < 7 years
	QUADRACEL™ (DTaP-Polio)	same as TRIPACEL™ plus polio type 1 (Mahoney) polio type 2 (M.E.F.1) polio type 3 (Saukett)	primary and booster < 7 years
	PENTACEL™ (DTaP-Polio-Hib)	same as QUADRACEL™ plus Act-HIB® (PRP-T 10 µg)	primary and booster < 7 years
Wyeth-Ayerst Canada Inc.	Acel-P™ (aP)	pertussis antigens (40-60 µg) PT (8%) FHA (86%) 69 kDa (4%) fimbriae agglutinogen type 2 (2%)	primary and booster ≥ 15 months < 7 years
	ACEL-IMUNE™ (DTaP)	same as Acel-P™ plus diphtheria (7.5 Lf) tetanus (5 Lf)	primary and booster ≥ 15 months < 7 years
SmithKline Beecham Pharma Inc.	Infanrix™ (DTaP)	diphtheria (30 IU)(25 Lf) tetanus (40 IU)(10 Lf) PT (25 µg) FHA (25 µg) 69 kDa (8 µg)	primary and booster < 7 years

Whole-Cell Pertussis Vaccines

Pasteur Mérieux Connaught Canada	Pertussis Vaccine (P)	pertussis (4 mouse protective units [MPU])	primary and booster < 7 years
	DPT Adsorbed (DPT)	diphtheria (25 Lf) tetanus (5 Lf) pertussis (4-12 MPU)	primary and booster < 7 years
	DPT-Polio Adsorbed (DPT-Polio)	same as DPT plus polio type 1 (Mahoney) polio type 2 (M.E.F.1) polio type 3 (Saukett)	primary and booster < 7 years
	DPT-Hib	same as DPT plus Act-HIB® (PRP-T 10 µg)	primary and booster < 7 years
	PENTA™ (DPT-Polio-Hib)	same as DPT-Polio plus Act-HIB® (PRP-T 10 µg)	primary and booster < 7 years
Wyeth-Ayerst Canada Inc.	TRI-IMMUNOL® (DPT)	diphtheria (12.5 Lf) tetanus (5 Lf) pertussis (4-12 MPU)	primary and booster < 7 years
	TETRAMUNE™ (DPT-Hib)	same as TRI-IMMUNOL® plus PRP-HbOC (10 µg)	primary and booster < 7 years

Tableau 3
Résumé d'études sur les vaccins homologués et indications

Fabricant	Produit	Composantes vaccinales	Indications
Vaccins anticoquelucheux acellulaires			
Pasteur Mérieux Connaught Canada	TRIPACEL™ (DCat)	diphthérie (15 Lf) tétonas (5 Lf) AC (20 µg) FHA (20 µg) 69 kDa (3 µg) agglutinogène de fimbriae de type 2 et 3 (5 µg)	primaire et rappel < 7 ans
	QUADRACEL™ (DCaT-Polio)	identique à TRIPACEL™ plus polio type 1 (Mahoney) polio type 2 (M.E.F.1) polio type 3 (Saukett)	primaire et rappel < 7 ans
	PENTACEL™ (DCaT-Polio-Hib)	identique à QUADRACEL™ plus Act-HIB® (PRP-T 10 µg)	primaire et rappel < 7 ans
Wyeth-Ayerst Canada Inc.	Acel-P™ (Ca)	antigènes de la coqueluche (40-60 µg) AC (8 %) FHA (86 %) 69 kDa (4 %) agglutinogène de fimbriae de type 2 (2 %)	primaire et rappel ≥ 15 mois < 7 ans
	ACEL-IMUNE™ (DCaT)	identique à Acel-P™ plus diphthéria (7.5 Lf) tétonas (5 Lf)	primaire et rappel ≥ 15 mois < 7 ans
SmithKline Beecham Pharma Inc.	Infanrix™ (DCaT)	diphthéria (30 UI)(25 Lf) tétonas (40 UI)(10 Lf) AC (25 µg) FHA (25 µg) 69 kDa (8 µg)	primaire et rappel < 7 ans

Vaccins anticoquelucheux à germe entier

Pasteur Mérieux Connaught Canada	Vaccin anticoquelucheux (C)	coqueluche (4 unités de protection chez la souris [MPU])	primaire et rappel < 7 ans
	DCT adsorbé (DCT)	diphthéria (25 Lf) tétonas (5 Lf) coqueluche (4-12 MPU)	primaire et rappel < 7 ans
	DCT-Polio adsorbé (DCT-Polio)	identique à DCT plus polio type 1 (Mahoney) polio type 2 (M.E.F.1) polio type 3 (Saukett)	primaire et rappel < 7 ans
	DCT-Hib	identique à DCT plus Act-HIB® (PRP-T 10 µg)	primaire et rappel < 7 ans
	PENTA™ (DCT-Polio-Hib)	identique à DCT-Polio plus Act-HIB® (PRP-T 10 µg)	primaire et rappel < 7 ans
Wyeth-Ayerst Canada Inc.	TRI-IMMUNOL® (DCT)	diphthéria (12,5 Lf) tétonas (5 Lf) coqueluche (4-12 MPU)	primaire et rappel < 7 ans
	TETRAMUNE™ (DCT-Hib)	identique à TRI-IMMUNOL® plus PRP-HbOC (10 µg)	primaire et rappel < 7 ans

PENTACEL™: component pertussis vaccine, combined with diphtheria and tetanus toxoids, adsorbed, combined with inactivated polio vaccine and Hib conjugate vaccine (DTaP-Polio-Hib).

TRIPACEL™ is an acellular pertussis vaccine combined with diphtheria (15 Lf) and tetanus (5 Lf) toxoids. The pertussis components (20 µg PT, 20 µg FHA, 5 µg fimbriae combined agglutinogens types 2 and 3, 3 µg 69 kDa membrane protein) are individually purified, adsorbed on aluminum phosphate (0.33 mg per 0.5 mL dose), and preserved with 0.6% 2-phenoxyethanol. QUADRACEL™ contains the same pertussis, diphtheria, and tetanus constituents with the addition of inactivated poliovirus vaccine (Type 1 Mahoney, Type 2 M.E.F.1, Type 3 Saukett). PENTACEL™ is the combination of QUADRACEL™ and Hib conjugate vaccine Act-HIB® (tetanus protein-conjugate) made by using QUADRACEL™ to reconstitute Act-HIB® immediately prior to vaccination. TRIPACEL™, QUADRACEL™, and PENTACEL™ are licensed for the primary and booster immunization of infants and children < 7 years of age.

All of the acellular pertussis vaccine containing combinations are safer and more immunogenic than their whole-cell pertussis counterparts. A formulation of TRIPACEL™ containing one-half the quantity of PT and one-fourth the quantity of FHA was included in the Swedish efficacy study. In over 7,600 doses, the rate of all adverse reactions was significantly less than that of a whole-cell pertussis vaccine produced by the American Connaught Laboratories (DTaP #2, Table 1). In phase 2 studies involving over 2,000 infants, there were no substantive differences between this formulation and the formulation used in TRIPACEL™⁽¹⁵⁾. In a study of TRIPACEL™ at 17 to 19 months after a three-dose primary series with a whole-cell DPT vaccine produced by the Canadian Connaught Laboratories, local reactions were reported after 6% to 29% of injections and systemic reactions after 5% to 49% of injections⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. In another study of 126 children 4 to 6 years of age receiving their fifth dose with TRIPACEL™, local reactions were reported after 10% to 43% of injections and systemic reactions after 8% to 10% of injections⁽¹⁹⁾. In all cases, rates of adverse reactions were lower than in children given the whole-cell pertussis vaccine produced by the Canadian Connaught Laboratories. TRIPACEL™ induces a good antibody response to all the pertussis antigens when given as the primary or booster immunization. Antibody response in the infants in the Swedish trial given the TRIPACEL™-like formulation exceeded that of recipients of the whole-cell pertussis vaccine for all antigens. The antibody response to the formulation contained in TRIPACEL™ meets or exceeds these levels⁽¹⁵⁾. In over 300 children, 17 to 19 months of age, previously immunized with three doses of the Canadian Connaught Laboratories whole-cell vaccine and receiving their fourth dose with TRIPACEL™, antibody levels were equivalent (PT, FHA) or higher (69 kDa membrane protein, fimbriae) than those following four doses of the Canadian Connaught Laboratories whole-cell pertussis vaccine^(17,18). There are no data yet available on the efficacy of TRIPACEL™; however, an efficacy of 85% was demonstrated in a study of over 2,500 children in Sweden using the formulation of the vaccine containing the lower antigen quantity⁽³⁾. Protective efficacy of TRIPACEL™ given as the fourth and fifth doses is not known.

PENTACEL™ : vaccin anticoquelucheux, anatoxines diptérique et téstanique, adsorbé, en association avec le vaccin contre la poliomylélite inactivé et le vaccin conjugué contre Hib (DCaT-Polio-Hib).

Le TRIPACEL™ est un vaccin anticoquelucheux acellulaire administré en association avec les anatoxines diptérique (15 Lf) et téstanique (5 Lf). Les composantes du vaccin anticoquelucheux (AC, 20 µg, FHA, 20 µg, agglutinogènes de fimbriae de types 2 et 3, 5 µg, protéine membranaire de 69 kDa, 3 µg) sont purifiées individuellement, adsorbées sur phosphate d'aluminium (0,33 mg par dose de 0,5 mL) et conservées dans du 2-phénoléthanol à 0,6 %. Le QUADRACEL™ contient les mêmes composantes coqueluches, diptérique et téstanique, auxquelles est ajouté le vaccin contre la poliomylélite inactivé (type 1 Mahoney, type 2 M.E.F.1, type 3 Saukett). Le PENTACEL™ associe le QUADRACEL™ et le vaccin conjugué contre Hib Act-HIB® (protéine téstanique conjuguée); on utilise le QUADRACEL™ pour reconstituer le Act-HIB® immédiatement avant la vaccination. Le TRIPACEL™, le QUADRACEL™ et le PENTACEL™ sont homologués pour la primo-vaccination et la dose de rappel, chez les nourrissons et les enfants < 7 ans.

Tous les vaccins associés contenant un vaccin anticoquelucheux acellulaire sont plus sûrs et plus immunogènes que leurs équivalents à germe entier. Une formulation de TRIPACEL™ contenant la moitié de la quantité d'AC et le quart de la quantité de FHA a été incluse dans l'étude suédoise sur l'efficacité. Pour plus de 7 600 doses, le taux des réactions indésirables était beaucoup moins élevé que celui obtenu avec un vaccin anticoquelucheux à germe entier produit par les Laboratoires Connaught des États-Unis (DCaT n° 2, tableau 1). Dans des études de phase 2 portant sur plus de 2 000 nourrissons, il n'y avait pas de différence fondamentale entre cette formulation et la formulation utilisée dans le TRIPACEL™⁽¹⁵⁾. Dans une étude sur le TRIPACEL™ administré à l'âge de 17 à 19 mois, après une série primaire de trois doses d'un vaccin DCT à germe entier produit par les Laboratoires Connaught du Canada, des réactions localisées ont été signalées après 6 % à 29 % des injections, et des réactions systémiques ont été signalées après 5 % à 49 % des injections⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Dans une autre étude à laquelle ont participé 126 enfants de 4 à 6 ans recevant du TRIPACEL™ comme cinquième dose, des réactions localisées ont été signalées après 10 % à 43 % des injections, et des réactions systémiques ont été signalées après 8 % à 10 % des injections⁽¹⁹⁾. Dans tous les cas, les taux de réactions indésirables étaient plus faibles que chez les enfants ayant reçu le vaccin à germe entier des Laboratoires Connaught du Canada. Le TRIPACEL™ induit une bonne réponse immunitaire à tous les antigènes de la coqueluche, lorsqu'il est utilisé pour la primo-vaccination ou la dose de rappel. La réponse immunitaire chez les nourrissons de l'étude suédoise ayant reçu une formulation de type TRIPACEL™ dépassait celle qui avait été observée chez les enfants ayant reçu le vaccin à germe entier, pour tous les antigènes. La réponse immunitaire à la formulation contenue dans le TRIPACEL™ est égale ou supérieure à ces niveaux⁽¹⁵⁾. Chez plus de 300 enfants de 17 à 19 mois ayant déjà reçu trois doses du vaccin à germe entier des Laboratoires Connaught du Canada, et recevant du TRIPACEL™ comme quatrième dose, les titres d'anticorps étaient égaux (AC, FHA) ou supérieurs (protéine membranaire de 69 kDa, fimbriae) à ceux qui étaient observés après quatre doses du vaccin à germe entier des Laboratoires Connaught du Canada^(17,18). On ne dispose pas encore de données sur l'efficacité du TRIPACEL™; cependant, un taux d'efficacité de 85 % a pu être démontré dans une étude suédoise portant sur plus de 2 500 enfants, pour laquelle on a utilisé la formulation contenant moins d'antigènes⁽³⁾. On ignore quelle protection immunitaire le TRIPACEL™ est en mesure d'assurer lorsqu'il est utilisé pour la quatrième et cinquième dose.

The combination TRIPACEL™ with inactivated polio vaccine (QUADRACEL™) and inactivated polio vaccine and Hib conjugate vaccine (PENTACEL™) do not significantly increase the adverse events or diminish the immunogenicity⁽²⁰⁾. The only exception was a decreased tetanus antitoxin level in recipients of PENTACEL™; however, all children achieved protective levels in excess of 0.01 IU/mL and 10-fold these levels following the 18-month dose. There are no data on the protective efficacy of QUADRACEL™ or PENTACEL™.

L'association du TRIPACEL^{MC} au vaccin contre la poliomérite inactivé (QUADRACEL^{MC}) ainsi qu'au vaccin contre la poliomérite inactivé et au vaccin conjugué contre Hib (PENTACEL^{MC}) ne fait pas sensiblement augmenter les réactions indésirables ni diminuer l'immunogénérité⁽²⁰⁾. La seule exception a été une diminution du taux d'antitoxine téstanique chez les enfants vaccinés au PENTACEL^{MC}; cependant, tous les enfants ont atteint des niveaux de protection supérieurs à 0,01 UI/mL et équivalents à 10 fois ces niveaux après la dose administrée à 18 mois. On n'a pas de données sur la protection immunitaire conférée par le QUADRACEL^{MC} ou le PENTACEL^{MC}.

Wyeth-Ayerst Canada Inc.

Acel-P™: acellular pertussis vaccine, adsorbed (aP)

ACEL-IMUNE™: diphtheria and tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccine, adsorbed (DTaP)

Acel-P™ is a monovalent alum-adsorbed acellular pertussis vaccine using the Lederle-Takeda acellular pertussis vaccine. ACEL-IMUNE™ is the same acellular pertussis vaccine combined with diphtheria (7.5 Lf) and tetanus (5 Lf) toxoids. The pertussis component is isolated by a copurification process (ammonium sulfate fractionation and sucrose density gradient centrifugation) and contains approximately 41 µg pertussis antigens per 0.5 mL dose (86% FHA, 8% PT, 4% 69 kDa membrane protein, 2% fimbriae [agglutinogen type 2]). The final product is detoxified with formaldehyde and preserved with thimerosal.

ACEL-IMUNE™ is recommended for children 15 months to 6 years of age who have also not started or not completed their primary series with diphtheria and tetanus toxoids. Acel-P™ is recommended for primary and booster immunization in children 15 months to 6 years of age whose pertussis immunization was interrupted or deferred, e.g. because of concerns about the adverse effects of pertussis vaccine. ACEL-IMUNE™ and Acel-P™ are not yet approved in Canada for use in children < 15 months of age. When inactivated polio vaccine or Hib conjugate vaccine are indicated, they must be given as separate injections at different sites.

Safety, immunogenicity, and efficacy of Acel-P™ and ACEL-IMUNE™ are similar to other acellular pertussis vaccines. In a study of 249 children, 15 months to 6 years of age and given a three-dose primary series with Acel-P™, local reactions (pain, erythema, and induration) were reported after 13% to 18% and systemic reactions (fever, drowsiness, irritability) after 5% to 12% of the 743 injections given⁽²¹⁾. In 911 children, 17 to 24 months and 4 to 6 years of age, and receiving their fourth or fifth immunization with ACEL-IMUNE™ after a primary series with the whole-cell pertussis (DPT) vaccine produced by Wyeth-Lederle; local reactions were reported after 7% to 26% of immunizations and systemic reactions after 6% to 19%⁽²²⁻²⁴⁾. Acel-P™ elicited a four-fold or greater antibody rise against its constituent antigens in 93% to 100% of children 15 months to 6 years of age and undergoing primary immunization⁽²¹⁾. In nearly 1,000 children receiving their fourth or fifth DPT dose with ACEL-IMUNE™, antibody levels were equivalent to (PT, 69 kDa membrane protein, fimbriae) or higher (FHA) than those following the Wyeth-Lederle whole-cell vaccine^(23,24). There are no data describing the immune response to these acellular pertussis

Wyeth-Ayerst Canada Inc.

Acel-P^{MC} : vaccin anticoquelucheux acellulaire, adsorbé (Ca)

ACEL-IMUNE^{MC} : anatoxines diphthérique et téstanique, et vaccin anticoquelucheux acellulaire, adsorbés (DCaT)

L'Acel-P^{MC} est un vaccin anticoquelucheux acellulaire monovalent adsorbé sur alun, fait à partir du vaccin anticoquelucheux acellulaire de Lederle-Takeda. L'ACEL-IMUNE^{MC} est le même vaccin anticoquelucheux acellulaire, mais associé aux anatoxines diphthérique (7,5 Lf) et téstanique (5 Lf). La composante anticoquelucheuse est isolée au moyen d'un procédé de copurification (fractionnement au sulfate d'ammonium et ultracentrifugation en gradient de saccharose) et elle contient environ 41 µg d'antigènes de la coqueluche par dose de 0,5 mL (86 % de FHA, 8 % d'AC, 4 % de protéine membranaire de 69 kDa et 2 % d'agglutinogènes de fimbriae de type 2). Le produit final est détoxifié avec du formaldéhyde et contient du thimérosal comme agent de conservation.

L'ACEL-IMUNE^{MC} est recommandé pour les enfants de 15 mois à 6 ans qui n'ont pas commencé ou terminé leur série primaire d'anatoxines diphthérique et téstanique. L'Acel-P^{MC} est recommandé pour la primo-vaccination et la dose de rappel chez les enfants de 15 mois à 6 ans dont la vaccination anticoquelucheuse a été interrompue ou reportée, p. ex., à cause d'inquiétudes suscitées par le risque de réactions indésirables. L'ACEL-IMUNE^{MC} et l'Acel-P^{MC} n'ont pas encore été approuvés au Canada pour les enfants de < 15 mois. Si le vaccin contre la poliomérite inactivé ou le vaccin conjugué contre Hib est indiqué, il doit être injecté séparément, en un site différent.

L'innocuité, l'immunogénérité et l'efficacité de l'Acel-P^{MC} et de l'ACEL-IMUNE^{MC} sont semblables à celles d'autres vaccins anticoquelucheux acellulaires. Dans une étude portant sur 249 enfants de 15 mois à 6 ans ayant reçu une série primaire de trois doses d'Acel-P^{MC}, on a signalé des réactions localisées (douleur, érythème et induration) après 13 % à 18 % des 743 injections données, et des réactions systémiques (fièvre, somnolence et irritabilité) après 5 % à 12 % de ces injections⁽²¹⁾. Chez 911 enfants de 17 à 24 mois et de 4 à 6 ans ayant reçu de l'ACEL-IMUNE^{MC} comme quatrième ou cinquième dose, après une série primaire du vaccin anticoquelucheux (DCT) à germe entier produit par Wyeth-Lederle, on a signalé des réactions localisées après 7 % à 26 % des injections et des réactions systémiques après 6 % à 19% des injections⁽²²⁻²⁴⁾. L'Acel-P^{MC} a au moins fait quadrupler les titres des anticorps dirigés contre les antigènes qui le composent, chez 93 % à 100 % des enfants de 15 mois à 6 ans, à l'étape de la primo-vaccination⁽²¹⁾. Chez près de 1 000 enfants ayant reçu de l'ACEL-IMUNE^{MC} comme quatrième ou cinquième dose de DCT, les titres d'anticorps étaient équivalents (AC, protéine membranaire de 69 kDa, fimbriae) ou supérieurs (FHA) à ceux qui étaient observés après l'administration du vaccin à germe entier de Wyeth-Lederle^(23,24). Il n'existe pas de données décrivant la réponse immunitaire à ces vaccins

vaccines given as the fourth or fifth dose following initial immunization with other whole-cell pertussis-containing vaccines licensed in Canada. Protective efficacy of Acel-P™ and ACEL-IMUNE™ given as the fourth and fifth dose is not known. In a non-blinded household-contact study in Japan, efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine after primary immunization in children \geq 2 years of age was 79% (95% confidence interval = 60 to 89)⁽²⁵⁾. In a recently completed efficacy study in over 10,000 children in Germany, ACEL-IMUNE™ was shown to have comparable efficacy to the Wyeth-Lederle whole-cell pertussis-containing vaccine (Table 2)⁽²⁶⁾. There are no data available on the efficacy of the monovalent Acel-P™.

SmithKline Beecham Pharma Inc.

Infanrix™ : diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine, adsorbed (DTaP)

Infanrix™ is an acellular pertussis vaccine containing PT (25 µg), FHA (25 µg) and the 69 kDa membrane protein (8 µg), 30 IU diphtheria toxoid (25 Lf), 40 IU tetanus toxoid (10 Lf), 0.5 mg aluminum as aluminum hydroxide and 0.5% 2-phenoxyethanol as preservative per 0.5 mL dose. Infanrix™ is licensed for the primary and booster doses for children < 7 years of age. When inactivated polio vaccine and Hib conjugate vaccine are indicated, they must be given as separate injections at different sites.

The safety, immunogenicity, and efficacy of Infanrix™ is similar to other acellular pertussis vaccines. In an NIH-sponsored efficacy study in Italy, with a similar design as the Swedish efficacy study, 13,761 doses of Infanrix™ were given in a primary infant series. Local adverse reactions (including redness $>$ 2.4 cm, swelling $>$ 2.4 cm, and prominent tenderness) were reported by 1.9%, 1.6%, and 0.4% of Infanrix™ and 9.1%, 9.6%, and 11.4% of the American Connaught Laboratories whole-cell pertussis vaccine recipients, respectively. Fever \geq 38° C was reported by 7.9% of Infanrix™ and 40.3% of whole-cell pertussis vaccine recipients⁽¹²⁾. Infanrix™ for a booster dose, after the primary series with Infanrix™ or whole-cell pertussis vaccine, is also associated with fewer local and systemic adverse reactions than with whole-cell vaccine. As with other acellular pertussis vaccines, non-painful swelling of the entire thigh has occasionally been reported after the booster doses with Infanrix™. Antibody levels to the pertussis antigens following Infanrix™ are higher than after the whole-cell pertussis vaccine; over 94% of recipients had an antibody response to the three pertussis antigens⁽¹²⁾. Protective efficacy of Infanrix™ in over 4,400 infants in the Italian efficacy study was 84%. Protective efficacy of Infanrix™ given as the fourth and fifth doses is not known.

anticoqueluches acellulaires, lorsqu'ils sont administrés comme quatrième ou cinquième dose, après l'administration initiale d'autres vaccins anticoqueluches à germe entier homologués au Canada. On ne connaît pas la protection immunitaire assurée par l'Acel-P™ et l'ACEL-IMUNE™, lorsqu'ils sont administrés comme quatrième et cinquième dose. Dans une étude japonaise sur les contacts familiaux, réalisée non à l'insu, on a pu établir que l'efficacité du vaccin anticoqueluches acellulaire de Takeda administré après la primo-vaccination à des enfants de \geq 2 ans était de 79 % (intervalle de confiance à 95 % = 60 à 89)⁽²⁵⁾. Dans une étude sur l'efficacité menée auprès de plus de 10 000 enfants allemands et achevée récemment, on a démontré que l'ACEL-IMUNE™ avait une efficacité comparable à celle du vaccin anticoqueluches à germe entier de Wyeth-Lederle (tableau 2)⁽²⁶⁾. Il n'existe pas de données sur l'efficacité de l'Acel-P™ monovalent.

SmithKline Beecham Pharma Inc.

Infanrix™ : vaccin associé diphthéries-tétanos-coqueluche acellulaire, adsorbé (DCaT)

L'Infanrix™ est un vaccin anticoqueluches acellulaire qui contient de l'AC (25 µg), de la FHA (25 µg) et de la protéine membranaire de 69 kDa (8 µg), 30 UI d'anatoxine diphthérique (25 Lf), 40 UI d'anatoxine tétanique (10 Lf), 0,5 mg d'aluminium sous forme d'hydroxyde d'aluminium et du 2-phénoléthane à 0,5 % (en tant qu'agent de conservation), par dose de 0,5 mL. L'Infanrix™ est homologué pour la primo-vaccination et les doses de rappel chez les enfants de < 7 ans. Si le vaccin contre la poliomérite inactivé et le vaccin conjugué contre Hib est indiqué, il doit être injecté séparément, en un site différent.

L'innocuité, l'immunogénérité et l'efficacité de l'Infanrix™ sont semblables à celles d'autres vaccins anticoqueluches acellulaires. Dans une étude sur l'efficacité effectuée en Italie sous l'égide des NIH et utilisant une méthodologie semblable à celle de l'étude sur l'efficacité effectuée en Suède, on a administré 13 761 doses d'Infanrix™ à des nourrissons dans le cadre d'une série primaire. Des réactions indésirables localisées (notamment un érythème de $>$ 2,4 cm, une enflure de $>$ 2,4 cm et une sensibilité manifeste) ont été observées, respectivement, chez 1,9 %, 1,6 % et 0,4 % de ceux qui avaient reçu l'Infanrix™, et 9,1 %, 9,6 %, et 11,4 % de ceux qui avaient reçu le vaccin anticoqueluches à germe entier des Laboratoires Connaught des États-Unis. De plus, 7,9 % de ceux qui avaient reçu l'Infanrix™ et 40,3 % de ceux qui avaient reçu le vaccin anticoqueluches acellulaire ont présenté une fièvre de \geq 38 °C. L'Infanrix™ administré comme dose de rappel, après une série primaire d'Infanrix™ ou de vaccin anticoqueluches à germe entier, est de plus associé à un moins grand nombre de réactions indésirables localisées et systémiques que le vaccin à germe entier. Comme dans le cas d'autres vaccins anticoqueluches acellulaires, on a parfois signalé une enflure non douloureuse de toute la cuisse après l'administration de doses de rappel d'Infanrix™. Les titres d'anticorps contre les antigènes de la coqueluche étaient plus élevés après l'administration de l'Infanrix™ qu'après l'administration du vaccin anticoqueluches à germe entier; plus de 94 % des vaccinés manifestaient une réponse immunitaire aux trois antigènes de la coqueluche⁽¹²⁾. La protection immunitaire assurée par l'Infanrix™ aux plus de 4 400 nourrissons de l'étude italienne sur l'efficacité était de 84 %. On ne connaît toutefois pas la protection immunitaire qu'assure ce vaccin lorsqu'il est administré comme quatrième ou cinquième dose.

References

- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD et al. *The nature and rate of adverse reactions associated with DTP and DT immunization in infants and children.* Pediatrics 1981;68:650-60.
- Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC et al. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions.* Pediatrics 1995;96(1):557-66.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et al. *A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine.* N Engl J Med 1996;334:349-55.
- Medical Research Council. *Vaccination against whooping cough: the final report to the Whooping Cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the Medical Officer of Health for Battersea and Wandsworth, Bradford, Liverpool and Newcastle.* Br Med J 1959;I:994-1000.
- Baker JD, Halperin SA, Edwards KM et al. *Antibody response to Bordetella pertussis antigens after immunization with American and Canadian whole-cell vaccines.* J Pediatr 1992;121:523-27.
- Edwards KM, Meade BD, Decker MD et al. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response.* Pediatrics 1995;96(1):548-57.
- DeSerres G, Boulianne N, Duval B et al. *Effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine in child care centers and schools.* Pediatr Infect Dis J 1996;15:519-24.
- Bentsi-Enchill AD, Halperin SA, Scott J et al. *Estimates of the effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine from an outbreak in an immunized population.* Vaccine 1997;15:301-06.
- Lambert HJ. *Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan.* Public Health Rep 1965;80:365-69.
- Edwards KM, Decker MD. *Acellular pertussis vaccines for infants.* N Engl J Med 1996;334:391-92.
- Trollfors B, Taranger J, Lagergard T et al. *A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine.* N Engl J Med 1995;333:1045-50.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. *A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis.* N Engl J Med 1996;334:341-48.
- Schmitt HJ, von Konig CHW, Neiss A et al. *Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure.* JAMA 1996;275:37-41.
- Scheifele DW, Meekison W, Grace M et al. *Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in Canadian children.* Can Med Assoc J 1991;145:641-47.
- Halperin SA, Eastwood B, Barreto L et al. *Safety and immunogenicity of two acellular pertussis vaccines with different pertussis toxoid and filamentous hemagglutinin content in infants two to six months old.* Scand J Infect Dis 1995;27:279-87.
- Connaught Laboratories Ltd. (a Pasteur Mérieux Company). *TRIPACEL™ product monograph.* North York, ON: Connaught Laboratories Ltd., 1996.
- Halperin SA, Mills E, Barreto L et al. *Acellular pertussis vaccine as a booster dose for seventeen- to nineteen-month-old children immunized with either whole-cell or acellular pertussis vaccine at two, four, and six months of age.* Pediatr Infect Dis J 1995;14, 792-97.
- Halperin SA, Davies HD, Barreto L et al. *Safety and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combination with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen- to nineteen-month-old infants.* J Pediatr 1997;130:525-31.
- Halperin SA, Scheifele D, Barreto L. *Comparative safety of a fifth dose of an acellular or whole-cell pertussis vaccine in four- to five-year-old children.* Abstracts of the 36th ICAAC, American Society for Microbiology, New Orleans, 1996; G100.
- Connaught Laboratories Ltd. (a Pasteur Mérieux Company). *QUADRACEL™ product monograph.* North York, ON: Connaught Laboratories Ltd., 1997.

Références

- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD et al. *The nature and rate of adverse reactions associated with DTP and DT immunization in infants and children.* Pediatrics 1981;68:650-60.
- Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC et al. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions.* Pediatrics 1995;96(1):557-66.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et al. *A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine.* N Engl J Med 1996;334:349-55.
- Medical Research Council. *Vaccination against whooping cough: the final report to the Whooping Cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the Medical Officer of Health for Battersea and Wandsworth, Bradford, Liverpool and Newcastle.* Br Med J 1959;I:994-1000.
- Baker JD, Halperin SA, Edwards KM et al. *Antibody response to Bordetella pertussis antigens after immunization with American and Canadian whole-cell vaccines.* J Pediatr 1992;121:523-27.
- Edwards KM, Meade BD, Decker MD et al. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response.* Pediatrics 1995;96(1):548-57.
- DeSerres G, Boulianne N, Duval B et al. *Effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine in child care centers and schools.* Pediatr Infect Dis J 1996;15:519-24.
- Bentsi-Enchill AD, Halperin SA, Scott J et al. *Estimates of the effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine from an outbreak in an immunized population.* Vaccine 1997;15:301-06.
- Lambert HJ. *Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan.* Public Health Rep 1965;80:365-69.
- Edwards KM, Decker MD. *Acellular pertussis vaccines for infants.* N Engl J Med 1996;334:391-92.
- Trollfors B, Taranger J, Lagergard T et al. *A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine.* N Engl J Med 1995;333:1045-50.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. *A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis.* N Engl J Med 1996;334:341-48.
- Schmitt HJ, von Konig CHW, Neiss A et al. *Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure.* JAMA 1996;275:37-41.
- Scheifele DW, Meekison W, Grace M et al. *Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in Canadian children.* Can Med Assoc J 1991;145:641-47.
- Halperin SA, Eastwood B, Barreto L et al. *Safety and immunogenicity of two acellular pertussis vaccines with different pertussis toxoid and filamentous hemagglutinin content in infants two to six months old.* Scand J Infect Dis 1995;27:279-87.
- Connaught Laboratories Ltd. (société de Pasteur Mérieux). *TRIPACEL™ product monograph.* North York, ON: Connaught Laboratories Ltd., 1996.
- Halperin SA, Mills E, Barreto L et al. *Acellular pertussis vaccine as a booster dose for seventeen- to nineteen-month-old children immunized with either whole-cell or acellular pertussis vaccine at two, four, and six months of age.* Pediatr Infect Dis J 1995;14, 792-97.
- Halperin SA, Davies HD, Barreto L et al. *Safety and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combination with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen- to nineteen-month-old infants.* J Pediatr 1997;130:525-31.
- Halperin SA, Scheifele D, Barreto L. *Comparative safety of a fifth dose of an acellular or whole-cell pertussis vaccine in four- to five-year-old children.* Abstracts of the 36th ICAAC, American Society for Microbiology, New Orleans, 1996; G100.
- Connaught Laboratories Ltd. (société de Pasteur Mérieux). *QUADRACEL™ product monograph.* North York, ON: Connaught Laboratories Ltd., 1997.

21. Stehr K, Heininger U, Uhlenbusch R et al. *Immunogenicity and safety of a monovalent, multicomponent acellular pertussis vaccine in 15 month-6 year-old German children*. Eur J Pediatr 1995;154:209-14.
22. CDC. *Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for reinforcing and booster use - supplementary ACIP statement. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)*. MMWR 1992;41(RR-1):1-10.
23. Blumberg DA, Mink CM, Cherry JD et al. *Comparison of an acellular pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 17- to 24-month-old children, with measurement of 69-kilodalton outer membrane protein antibody*. J Pediatr 1990;117:46-51.
24. Morgan CM, Blumberg DA, Cherry JD et al. *Comparison of acellular and whole-cell pertussis-component DTP vaccines*. AJDC 1990;144:41-45.
25. Mortimer Jr EA, Kimura M, Cherry JD et al. *Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children*. AJDC 1990;144:899-904.
26. Überall M. *A comparative efficacy trial in Germany in which infants received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) vaccine or DT vaccine*. Presented at the International Symposium on Pertussis Vaccine Trials, Rome, Italy, October 30-November 1, 1995.
21. Stehr K, Heininger U, Uhlenbusch R et coll. *Immunogenicity and safety of a monovalent, multicomponent acellular pertussis vaccine in 15 month-6 year-old German children*. Eur J Pediatr 1995;154:209-14.
22. CDC. *Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for reinforcing and booster use - supplementary ACIP statement. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)*. MMWR 1992;41(RR-1):1-10.
23. Blumberg DA, Mink CM, Cherry JD et coll. *Comparison of an acellular pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 17- to 24-month-old children, with measurement of 69-kilodalton outer membrane protein antibody*. J Pediatr 1990;117:46-51.
24. Morgan CM, Blumberg DA, Cherry JD et coll. *Comparison of acellular and whole-cell pertussis-component DTP vaccines*. AJDC 1990;144:41-45.
25. Mortimer Jr EA, Kimura M, Cherry JD et coll. *Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children*. AJDC 1990;144:899-904.
26. Überall M. *A comparative efficacy trial in Germany in which infants received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) vaccine or DT vaccine*. Presented at the International Symposium on Pertussis Vaccine Trials, Rome, Italy, October 30-November 1, 1995.

**Our mission is to help the people of Canada
maintain and improve their health.**

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Scientific Advisors	Dr. John Spika (613) 957-4243
	Dr. Fraser Ashton (613) 957-1329
Editor-in-Chief	Eleanor Paulson (613) 957-1788
Assistant Editor	Nicole Beaudoin (613) 957-0841
Desktop Publishing	Joanne Regnier

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, Address Locator 0602C2, Ottawa, Ontario K1A 0L2.

To subscribe to this publication, please contact:
 Subscription Administrator Tel. No.: (613) 731-8610, ext. 2028
 Canadian Medical Association FAX: (613) 523-0937
 P.O. Box 8650
 Ottawa, Canada K1G 0G8

Price per year:
 Base subscription: \$80.00 (\$85.60 incl. G.S.T.) in Canada; \$105 (U.S.) outside Canada.
 Premium subscription: \$150.00 (\$160.50 incl. G.S.T.) in Canada; \$175 (U.S.) outside Canada.

© Minister of Health 1997

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<http://www.hwc.ca/hpb/lcdc>.

**Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à
maintenir et à améliorer leur état de santé.**

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Conseillers scientifiques :	D'John Spika (613) 957-4243
	D' Fraser Ashton (613) 957-1329
Rédactrice en chef :	Eleanor Paulson (613) 957-1788
Rédactrice adjointe :	Nicole Beaudoin (613) 957-0841
Éditrice :	Joanne Regnier

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à la Rédactrice en chef, Laboratoire de lutte contre la maladie, Pré Tunney, Indice à l'adresse : 0602C2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
 Agent des abonnements N° de téléphone : (613) 731-8610, poste 2028
 Association médicale canadienne FAX : (613) 523-0937
 B.P. 8650
 Ottawa (Canada) K1G 0G8

Prix par année :
 Abonnement de base : 80 \$ (85,60 \$ TPS inclus) au Canada; 105 \$ US à l'étranger.
 Abonnement préférentiel : 150 \$ (160,50 \$ TPS inclus) au Canada; 175 \$ US à l'étranger.

© Ministre de la Santé 1997

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par internet en utilisant un explorateur Web, à
<http://www.hwc.ca/hpb/lcdc>.

MAIL POSTE

Canada Post Corporation / Société canadienne des postes

Postage paid
Bk

Port payé
Nbre

337730-98