

**SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE SUR LES VACCINS PENTAVALENTS ET  
HEXAVALENTS CONTENANT LE DCaT APPROUVÉS POUR USAGE  
CLINIQUE AU CANADA**

Octobre 2006

**RÉDIGÉ PAR :**

Vladimir Gilca, Institut national de santé publique du Québec  
Bernard Duval, Institut national de santé publique du Québec

**AVEC LA COLLABORATION ACTIVE DE :**

Shelley Deeks, Agence de santé publique du Canada  
Kevin Laupland, Université de Calgary

Ce survol a été financé par l'Agence de santé publique du Canada et par l'Institut national de santé publique du Québec.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>3</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>5</b>
1. NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'AGENT IMMUNISANT .....	5
2. CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS COMMERCIAUX .....	7
3. QUESTIONS LIÉES À LA CAPACITÉ DE PRODUCTION ET À L'APPROVISIONNEMENT .....	8
4. CALENDRIER D'ADMINISTRATION, NOMBRE DE DOSES, ASSOCIATION AVEC D'AUTRES VACCINS .....	10
5. NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE.....	21
5.1 <i>Série primaire</i> .....	21
5.2 <i>Vaccination de rappel</i> .....	25
5.3 <i>Calendrier mixte : vaccination à l'âge de 3, 5 et 11 mois</i> .....	27
6. IMMUNOGÉNÉICITÉ DANS DIFFÉRENTS GROUPES .....	29
7. EFFICACITÉ À COURT ET À LONG TERME DES VACCINS, NOTAMMENT RÉDUCTION DES RISQUES DE MALADIE ET DE DÉCÈS.....	33
8. EFFET DU VACCIN SUR LA TRANSMISSION DE MICRO-ORGANISMES SPÉCIFIQUES ET APPARENTÉS (C.-À-D. RÉDUCTION DU TAUX DE PORTAGE, REMPLACEMENT) .....	40
9. EFFICACITÉ À COURT ET À LONG TERME DANS LA POPULATION (C.-À-D. IMPACT SUR LA RÉDUCTION DU FARDEAU DE LA MALADIE, NOTAMMENT IMMUNITÉ COLLECTIVE) .....	42
10. INNOCUITÉ : FRÉQUENCE ET GRAVITÉ DES EFFETS SECONDAIRES, CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS .....	42
11. INTERACTION POTENTIELLE AVEC D'AUTRES VACCINS .....	52
12. IMPACT POTENTIEL DU PROGRAMME D'IMMUNISATION SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ET AUX ANTIVIRAUX .....	63
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>64</b>
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>67</b>



## TABLEAUX

TABLEAU 1*. COMPOSITION : PENTACEL <sup>MD</sup> , PEDIACEL <sup>MD</sup> , INFANRIX <sup>MC</sup> -VPI/HIB ET INFANRIX <sup>MC</sup> -HEXA .....	7
TABLEAU 2. RÉSUMÉ DES DONNÉES SUR L'IMMUNOGÉNICITÉ DE PENTACEL <sup>MD</sup> (SANOFI PASTEUR), PEDIACEL <sup>MD</sup> (SANOFI PASTEUR), INFANRIX <sup>MC</sup> -VPI/HIB (GSK) ET INFANRIX <sup>MC</sup> -HEXA (GSK) .....	11
TABLEAU 2A (SUITE DU TABLEAU 2) .....	15
TABLEAU 5. IMMUNOGÉNICITÉ D'INFANRIX <sup>MC</sup> -HEXA ADMINISTRÉ À L'ÂGE DE 3, 5 ET 11 MOIS .....	28
TABLEAU 6. IMMUNOGÉNICITÉ D'INFANRIX <sup>MC</sup> -HEXA ADMINISTRÉ À L'ÂGE DE 2, 4 ET 6 MOIS À DES NOURRISSONS NÉS À TERME ET PRÉMATURÉS, UN MOIS APRÈS LA TROISIÈME DOSE.....	32
TABLEAU 7. INCIDENCE DES RÉACTIONS GÉNÉRALES SOLlicitÉES APRÈS TOUTE DOSE DE PENTACEL <sup>MD</sup> (SANOFI PASTEUR), DE PEDIACEL <sup>MD</sup> (SANOFI PASTEUR), D'INFANRIX <sup>MC</sup> -VPI/HIB (GSK) ET D'INFANRIX <sup>MC</sup> -HEXA (GSK).....	44
TABLEAU 8. INCIDENCE DES RÉACTIONS LOCALES SOLlicitÉES APRÈS TOUTE DOSE DE PENTACEL <sup>MD</sup> (SANOFI PASTEUR), DE PEDIACEL <sup>MD</sup> (SANOFI PASTEUR), D'INFANRIX <sup>MC</sup> -VPI/HIB (GSK) ET D'INFANRIX <sup>MC</sup> -HEXA (GSK).....	47
TABLEAU 9. INCIDENCE DES RÉACTIONS GÉNÉRALES ET LOCALES SELON LE FABRICANT DU VACCIN/SÉRIE PRIMAIRE : .....	51
TABLEAU 10. INCIDENCE DES RÉACTIONS GÉNÉRALES ET LOCALES SELON LE FABRICANT DU VACCIN/VACCINATION DE RAPPEL : .....	52
TABLEAU 11. IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS PENTAVALENTS ET HEXAVALENTS LORSQU'ILS SONT ADMINISTRÉS EN MÊME TEMPS QUE LES VACCINS CONTRE LE PNEUMOCOQUE OU LE PNEUMOCOQUE ET L'HÉPATITE B, OU SONT ADMINISTRÉS SÉPARÉMENT .....	54
TABLEAU 12. IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS PENTAVALENTS ET HEXAVALENTS LORSQU'ILS SONT ADMINISTRÉS EN MÊME TEMPS QUE LES VACCINS CONTRE LE MÉNINGOCOQUE OU SONT ADMINISTRÉS SÉPARÉMENT .....	60

## INTRODUCTION

Au Canada, deux fabricants, Sanofi Pasteur et GaxoSmithKline (GSK), fournissent les trois vaccins combinés *pentavalents* contre la diphtérie, le tétanos, acellulaire contre la coqueluche (*DCaT*), contre la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), et un fabricant (GSK) fournit un vaccin *hexavalent* contre les infections susmentionnées en plus de l'hépatite B.

Compte tenu de l'objectif spécifique du présent rapport, nous avons analysé les données sur les vaccins combinés basés sur *DCaT* dont l'usage chez les nourrissons a été approuvé au Canada. Les noms commerciaux des vaccins sont utilisés pour réduire au minimum la confusion entre les produits : *Pentace*<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur); *Pediacel*<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur); *Infanrix*<sup>MC</sup>-*VPI/Hib* (GSK); et *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* (GSK).

Une version modifiée du cadre d'analyse des programmes d'immunisation au Canada (Erickson L et De Wals P, 2005)<sup>1</sup>, section sur les caractéristiques des vaccins, a été utilisée pour les besoins du rapport. Certaines questions comme le fardeau de la maladie, les considérations éthiques, juridiques et politiques, de même que les programmes éventuels d'immunisation au Canada dépassent le cadre du présent rapport. À plusieurs occasions, nous avons effectué des comparaisons avec des vaccins similaires non utilisés au Canada mais employés dans d'autres pays. Les données sont présentées pour chaque antigène de chaque vaccin.

Ce rapport se fonde sur des données publiées dans des revues scientifiques dotées d'un comité de lecture.



## MÉTHODOLOGIE

### ***Dépouillement de la littérature***

Une recherche systématique dans MEDLINE (janvier 1966 – août 2006) et EMBASE (janvier 1966 – août 2006) a été effectuée.

Dans MEDLINE, nous avons eu recours aux mots clés suivants : « *Quadracel* », « *Pentacel* », « *Pediacel* » et « *Infanrix* ». Le dernier mot clé était accompagné des limites : « Infant : 1-23 months, Clinical trial, Humans ».

Pour la recherche dans EMBASE, nous avons eu recours aux mots clés « *Pentacel* AND clinical AND trial », « *Pediacel* AND clinical AND trial », « *Quadracel* AND clinical AND trial », et « *Infanrix* AND clinical AND trial ».

Afin d'éviter d'exclure les études qui ne contenaient pas les noms commerciaux des vaccins, une recherche additionnelle a été faite à l'aide des mots clés suivants : « *DTaP-Hib-IPV* OR *DTaP-HBV-IPV-Hib* OR *DTaP-IPV-Hib* OR *DtaP-IPV-HBV-Hib* ».

### ***Résultats du dépouillement de la littérature***

En tout, 69 publications ont été retracées dans MEDLINE et 81 dans EMBASE au moyen des noms commerciaux des vaccins, et 38 et 18, respectivement, à l'aide des abréviations des vaccins. Après avoir exclu les publications citées de façon répétée dans la même base de données ou dans des bases de données différentes et celles qui communiquaient des résultats obtenus pour d'autres vaccins de Sanofi Pasteur ou de GSK que ceux qui nous intéressaient, nous avons passé en revue 82 articles dans leur version intégrale. Nous avons sélectionné ceux qui portaient à la fois sur la primovaccination ou la première dose de rappel afin d'extraire des données plus détaillées. Les études où les antigènes utilisés dans des vaccins combinés étaient produits par différents fabricants ont été exclus de l'analyse principale.

Les 20 publications faisant état des résultats de 22 essais cliniques sur l'immunogénicité ou la réactogénicité de *Pentacel*<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), *Pediacel*<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), *Infanrix*<sup>MC</sup>-VPI/Hib (GSK) et *Infanrix*<sup>MC</sup>-hexa (GSK) ont été retenues pour les besoins du rapport.

Les citations et le texte intégral des articles publiés ont été examinés indépendamment par deux évaluateurs (VG et BD).



## RÉSULTATS

### 1. Nature et caractéristiques de l'agent immunisant

#### ***Pentace<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur)***

Depuis 1997, *Pentace<sup>MD</sup>* est utilisé au Canada pour la série primaire de 3 doses ainsi que pour la dose de rappel à l'âge de 18 mois<sup>2, 3</sup>. *Pentace<sup>MD</sup>* est reconstitué juste avant son administration en mélangeant une poudre lyophilisée contenant du polyribose ribitol phosphate conjugué à la protéine tétanique (PRP-T) (*Act-Hib<sup>MD</sup>*) avec *Quadrace<sup>MD</sup>*, une suspension liquide contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche (Ca), les anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées et le vaccin inactivé contre la poliomyélite. Le vaccin contre la *coqueluche* compte cinq antigènes : anatoxine *coquelucheuse* (AC), *hémagglutinine* filamenteuse (FHA), *pertactine* (PRN) et *fimbriae* 2 et 3 (FIM2 et FIM 3). Les anatoxines diphtérique et tétanique sont dénaturées au formaldéhyde. Les trois types de poliovirus sont cultivés sur des cellules diploïdes humaines et inactivées au formol (tableau 1).

#### ***Pediace<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur)***

*Pediace<sup>MD</sup>* a été homologué au Canada en 2000 pour la série primaire et la dose de rappel à 18 mois. Ce vaccin diffère de *Pentace<sup>MD</sup>* en ce que le composant *Hib* est prémélangé sous forme liquide dans une ampoule contenant les autres composants.

Bien que les concentrations et les types des trois souches de poliovirus dans *Pediace<sup>MD</sup>* soient identiques à ceux que l'on retrouve dans *Pentace<sup>MD</sup>*, les souches sont cultivées dans des lignées de cellules de rein de singe Vero. Le vaccin contre la *coqueluche* contient les cinq antigènes aux mêmes concentrations que *Pentace<sup>MD</sup>*, les quantités d'anatoxines tétanique et diphtérique sont également similaires (tableau 1).

***Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib [GlaxoSmithKline]***

*Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib* a été approuvé pour usage au Canada en 2004. C'est un vaccin à cinq composants qui doit être reconstitué avant d'être administré. Pour ce faire, on combine le vaccin PRP-T contre Hib (*Hiberix<sup>MD</sup>*) avec le vaccin *Infanrix<sup>MC</sup>-VPI*, composé du vaccin acellulaire contre la coqueluche, des anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées et du vaccin inactivé contre la polio. Ce vaccin diffère de *Pediacel<sup>MD</sup>* en ce que le composant anticoquelucheux est dérivé de trois antigènes : AC, PRN et FHA. Les concentrations de chacun de ces antigènes dépasse de 5 µg celles contenues dans les vaccins à cinq antigènes contre la coqueluche. Les concentrations des anatoxines tétanique et diphtérique dépassent de 5 Lf et de 10 Lf par dose, respectivement, celles contenues dans le vaccin *Pediacel<sup>MD</sup>*. Les souches de poliovirus sont cultivées, comme dans *Pediacel<sup>MD</sup>*, dans des lignées de cellules de rein de singe Vero (tableau 1).

***Infanrix<sup>MC</sup>-hexa [GlaxoSmithKline]***

Ce vaccin combinant les anatoxines diphtérique et tétanique, le vaccin *acellulaire contre la coqueluche*, le vaccin contre l'hépatite B (recombinant), le vaccin inactivé contre la polio et le vaccin PRP-T contre Hib doit être reconstitué avant d'être administré. Pour ce faire, on combine une seule dose de la seringue préremplie de *Pediarix<sup>MC</sup>* (suspension injectable de *DCaT-VHB-VPI*) et un flacon unidose (sans ou avec Bioset) du vaccin adsorbé contre Hib (poudre lyophilisée injectable) (tableau 1). Ce vaccin est utilisé dans les pays de l'Union européenne depuis 2000 et, plus récemment, en Australie et dans d'autres pays<sup>4</sup>. Au Canada, le vaccin *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* a été approuvé pour usage en 2004.

## 2. Caractéristiques des produits commerciaux

**Tableau 1\*. Composition : Pentacel<sup>MD</sup>, Pediacel<sup>MD</sup>, Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib et Infanrix<sup>MC</sup>-hexa**

Contenu (pour chaque dose de 0,5 mL)	Pentacel <sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur Ltée)	Pediacel <sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur Ltée)	Infanrix <sup>MC</sup> -VPI/ Hib (GlaxoSmithKline)	Infanrix <sup>MC</sup> -hexa (GlaxoSmithKline)
Anatoxine diphthérique	15 Lf	15 Lf	25 Lf (30 UI)	25 Lf (30 UI)
Anatoxine tétanique	5 Lf	5 Lf	10 Lf (40 UI)	10 Lf (40 UI)
Coqueluche :				
Anatoxine coquelucheuse (AC)	20 µg	20 µg	25 µg	25 µg
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	20 µg	20 µg	25 µg	25 µg
Pertactine (PRN)	3 µg	3 µg	8 µg	8 µg
Fimbriae (agglutinogènes 2 + 3)	5 µg	5 µg	Aucun	Aucun
Polio :				
Type 1	40 unités d'antigènes D (UD)	40 UD	40 UD	40 UD
Type 2	8 UD	8 UD	8 UD	8 UD
Type 3	32 UD	32 UD	32 UD	32 UD
Hépatite B				
AgHBs recombinant	aucun	aucun	aucun	10 µg
Hib :				
PRP	10 µg	10 µg	10 µg	10 µg
Protéine de liaison	20 µg de protéine tétanique	20 µg de protéine tétanique	30 µg de protéine tétanique	30 µg de protéine tétanique
Forme	Poudre lyophilisée	Prémélangé dans une ampoule avec d'autres composants	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée
<b>Autres ingrédients :</b>				
Aluminium	1,5 mg Al <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1,5 mg Al <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0,5 mg Al(OH) <sub>3</sub>	0,7 mg Sels d'aluminium
2-phénoxyéthanol	0,6 % v/v	0,6 % v/v	2,5 mg (comme agent de conservation)	2,5 mg
Tween 80	10 ppm (par calcul)	Moins de 0,1 % (par calcul)		
Autre	Sérum bovin : ≤ 50 ng Quantités de formaldéhyde à l'état de traces. Des quantités infimes de	Sérum bovin : ≤ 50 ng Quantités de formaldéhyde à l'état de traces. Des quantités infimes de	Lactose (comme agent stabilisant) : 12,6 mg Chlorure de sodium : 4,5 mg Formaldéhyde résiduel,	Lactose (comme agent stabilisant) : 12,6 mg Chlorure de sodium : 4,5 mg Formaldéhyde résiduel,

<b>Contenu (pour chaque dose de 0,5 mL)</b>	<b>Pentacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur Ltée)</b>	<b>Pediacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur Ltée)</b>	<b>Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/ Hib (GlaxoSmithKline)</b>	<b>Infanrix<sup>MC</sup>-hexa (GlaxoSmithKline)</b>
	infimes de polymyxine B et de néomycine peuvent avoir été transférées du milieu de croissance cellulaire.	infimes de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B peuvent être présentes dans le produit final.	polysorbate 80, M199 (comme agent stabilisant), chlorure de potassium, phosphate disodique, phosphate monobasique de potassium, glycine et quantités infimes de sulfate de néomycine et de sulfate de polymyxine.	polysorbate 80, M199 (comme agent stabilisant), chlorure de potassium, phosphate disodique, phosphate monobasique de potassium, glycine et quantités infimes de sulfate de néomycine et de sulfate de polymyxine.
Remarque : Le composant Hib de Pentacel <sup>MD</sup> et celui d'Infanrix-VPI/Hib sont également commercialisés séparément sous la marque Act-HIB <sup>MC</sup> et Hiberix <sup>MC</sup> , respectivement. Lorsqu'ils sont utilisés séparément, un diluant est fourni. Lorsqu'ils font partie d'un produit pentavalent, Act-HIB <sup>MD</sup> est reconstitué avec Quadracel <sup>MD</sup> pour former Pentacel <sup>MD</sup> , Hiberix <sup>MD</sup> est reconstitué avec Infanrix <sup>MC</sup> -VPI pour former Infanrix <sup>MC</sup> -VPI/Hib. Lorsqu'ils sont intégrés dans le produit hexavalent, Hiberix <sup>MD</sup> est reconstitué avec Pediarix <sup>MC</sup> (DCaT-VHB-VPI).				

\*adaptation du RMTC, 1<sup>er</sup> février 2005, Volume 1, DCC-1

Les quatre vaccins doivent être conservés à une température située entre +2 °C et +8 °C. Les vaccins doivent être jetés s'ils ont été congelés.

### 3. Questions liées à la capacité de production et à l'approvisionnement

Au Canada, deux fabricants, Sanofi Pasteur et GSK, fournissent trois vaccins combinés *pentavalents* contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio et Hib, et un fabricant (GSK) fournit un vaccin *hexavalent* contre les infections susmentionnées et contre l'hépatite B.

Les deux entreprises sont depuis longtemps des fabricants internationaux de vaccins et ont une importante capacité de production dans de nombreux pays. En 2004, de graves difficultés d'approvisionnement ont été signalées dans les provinces et les territoires canadiens à cause de problèmes de production éprouvés par Sanofi Pasteur. À cette époque, Sanofi Pasteur était le seul fabricant de vaccins *pentavalents* approuvés et activement commercialisés au Canada.

Selon les dernières informations (juillet 2006) transmises par Sanofi Pasteur et GSK, les deux entreprises sont prêtes à fournir la quantité nécessaire de vaccins *pentavalents* homologués au Canada. En 2005, GSK a pu approvisionner la plupart des marchés européens en *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*, lorsque le vaccin *Hexavac<sup>MD</sup>*

de Sanofi Pasteur a été retiré du marché. *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* a aussi été expédié presque immédiatement en Australie, où un nouveau programme a été lancé. Pendant ce temps, conformément aux recommandations du Comité de l'industrie des vaccins, les deux entreprises continuent à réclamer des provinces et des territoires canadiens un délai d'approvisionnement d'au moins 6 à 9 mois lorsqu'ils lancent de nouveaux programmes de vaccination.

*Pentacel<sup>MD</sup>* et *Pediacel<sup>MD</sup>* disposent actuellement d'un marché international limité<sup>5</sup>. Ce n'est qu'au Canada que le vaccin *Pentacel<sup>MD</sup>* est utilisé depuis relativement longtemps. Un essai clinique de *Pediacel<sup>MD</sup>* a été reporté récemment au Royaume-Uni (R.-U.) parce qu'on envisageait éventuellement d'intégrer le VPI et le Ca dans le programme d'immunisation de ce pays<sup>6</sup>.

*Infanrix<sup>MC</sup>-VPI-Hib* est maintenant disponible depuis plus d'une décennie et *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* depuis plus de quatre ans sur le marché de la plupart des pays de l'Union européenne, et récemment en Australie. Les principaux composants d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*, le vaccin pentavalent (DCaT-VHB-VPI) *Pediarix<sup>MC</sup>*, est également offert sur le marché américain<sup>7</sup>.

#### **4. Calendrier d'administration, nombre de doses, association avec d'autres vaccins**

Il existe 4 calendriers différents de vaccination dans les études publiées qui ont été revues par des pairs : à l'âge de 2, 3 et 4 mois; à l'âge de 3, 4 et 5 mois; à l'âge de 2, 4 et 6 mois; et à l'âge de 3, 5 et 11 mois. Les résultats obtenus pour le calendrier de primovaccination à l'âge de 3, 5 et 11 mois seront analysés séparément à cause des différences importantes dans le moment d'administration et l'interprétation des résultats. Les résultats des études cliniques pour chacun des vaccins et pour chacun des composants des vaccins sont résumés ci-dessous (tableaux 2, 2a, 3 et 4).

**Tableau 2. Résumé des données sur l'immunogénicité de Pentacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), Pediacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib (GSK) et Infanrix<sup>MC</sup>-hexa (GSK)**

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	N	Diphthérie		Tétanos		Polio 1		Polio 2		Polio 3	
			% SP* (≥ 0,01 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 0,1 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG
<b>Pentacel;</b> Scheifele D, 2006, Canada <sup>8</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	122- 124	100	5,6	99,2	0,9	85,0	40,8	92,5	54,9	91,7	77,4
<b>Pentacel;</b> Halperin S, 2002, Canada <sup>9</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	168	100	1,9	100	2,5	95	n.d.	100	n.d.	98	n.d.
<b>Pediacel;</b> Kitchin N, 2006, R.-U. <sup>10</sup>	Âge de 2, 3, 4 mois	96- 105	99	0,1	100	1,6	100	372	100	735	97,9	1077
<b>Pediacel</b> Lin TY, 2005, Taiwan <sup>11</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	100	100	2,4	100	5,66	100	1082	100	2504	100	1607
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne <sup>12</sup>	Âge de 2, 3, 4 mois	75	97	0,6	100	4,4	n.d.	289	n.d.	282	n.d.	682
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Aristegui J, 2003, Espagne <sup>13</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	31	100	3,5	100	3,4	100	612	100	468	100	850
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël <sup>14</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	101	99	1,2	99	2,1	100	24- 248 fois la limite	100	24- 248 fois la limite	100	24- 248 fois la limite

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	N	Diphthérie		Tétanos		Polio 1		Polio 2		Polio 3	
			% SP* (≥ 0,01 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 0,1 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG
<b>Infanrix- hexa;</b> Schmitt HJ, 2000, Allemagne <sup>15</sup>	Âge de 2, 3, 4 mois	145	100	1,7	100	1,5	100	331	99	161	100	684
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne <sup>16</sup>	Âge de 2, 3, 4 mois	111	99,1	0,09	100	3,6	98	299	100	325	100	927
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne <sup>17</sup>	Âge de 2, 3, 4 mois	138	100	1,4	100	1,7	100	262	98,4	165	99,2	580
<b>Infanrix- hexa;</b> Aristegui J, 2003, Espagne <sup>13</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	32- 40	100	4,0	100	2,9	100	482	96,9	351	100	1152
<b>Infanrix- hexa;</b> Zepp F, 2004, Allemagne <sup>18</sup>	Âge de 3, 4, 5 mois	419- 472	99,8	1,7	100	1,6	99,8	315	99,0	181	100	725
<b>Infanrix- hexa;</b> Tejedor JC, 2006, Espagne <sup>19</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	41- 114	100	3,6	100	2,7	100	714	98,9	524	100	1340
<b>Infanrix- hexa;</b> Tejedor JC, 2004, Espagne <sup>20</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	195- 224	100	9,6	100	2,0	100	732	99,5	530	99,5	1172

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	N	Diphthérie		Tétanos		Polio 1		Polio 2		Polio 3	
			% SP* (≥ 0,01 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 0,1 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG
<b>Infanrix- hexa;</b> Omenaca F, 2005, Espagne <sup>21</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	68- 89	100	5,4	100	2,3	100	774	100	614	100	1208
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann I, 2005, Allemagne <sup>22</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	214	100	1,5	100	2,4	99,5	284	98,4	272	99,5	911
<b>Infanrix- hexa;</b> Gabutti G, 2004, Italie et Allemagne <sup>23</sup>	Âge de 3, 5, 11 mois	177	100	3,9	100	4,9	100	1371	100	1341	100	2298
<b>Infanrix- hexa;</b> Avdicova M, 2002, Slovaquie <sup>24</sup>	Âge de 3, 5, 11 mois	141	100	3,7	100	4,3	100	1479	100	1775	100	1776
<b>Rappel</b>												
<b>Pentacel;</b> Halperin SA, 2006, Canada <sup>25</sup>	Âge de 15-20 mois	204	100	5,9	100	5,6	99	976	100	1437	100	2150
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Halperin SA, 2006, Canada <sup>25</sup>	Âge de 15-20 mois	198	100	5,8	100	4,7	100	1294	100	1134	100	2118
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Rappel Âge de 11-15 mois	48	100	3,4	100	9,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	N	Diphthérie		Tétanos		Polio 1		Polio 2		Polio 3	
			% SP* (≥ 0,01 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 0,1 UI/m L)	CMG (UI/m L)	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG	% SP (≥ 1:8)	TMG
<sup>12</sup>												
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël <sup>14</sup>	Rappel 12 mois	92	100	4,3	100	6,1	100	80- 511 fois la limite	100	80- 511 fois la limite	100	80- 511 fois la limite
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne <sup>16</sup>	Âge de 12-15 mois	106	100	5,8	100	8,9	100	1153	100	1783	100	2276
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne <sup>17</sup>	Âge de 11-14 mois	114	100	6,9	100	6,8	100	1977	100	2135	100	3697

\*SP – séroprotection; CMG – concentration moyenne géométrique; TMG – titres moyens géométriques.

Tableau 2a (suite du tableau 2)

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Hib			PT		PRN		FHA		FIM 2 et 3		Hépatite B	
		% ≥ 0,15 µg/mL	% ≥ 1,0 µg/mL	CMG (µg/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	%SP* (≥ 10 mUI/ mL)	CMG (mUI/mL)
<b>Pentacel;</b> Scheifele D, 2006, Canada	Âge de 2, 4, 6 mois	77,7	43	0,6	80,2	26,0	77,7	23,3	57,0	40,9	n.d.	n.d.	96,7‡	169‡
<b>Pentacel;</b> Halperin S, 2002, Canada	Âge de 2, 4, 6 mois	83	n.d.	3,7	n.d.	25	n.d.	36	n.d.	31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Pediacel;</b> Kitchin N, 2006,	Âge de 2, 3, 4 mois	93	73	2,2	n.d.	78,7	n.d.	32,7	n.d.	51,9	n.d.	279	n.d.	n.d.
<b>Pediacel</b> Lin TY, 2005, Taiwan	Âge de 2, 4, 6 mois	100	97	11,4	100	221	98	82,3	94	117,0	100	823	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	96	67	1,9	92	44,3	96	236,3	77	67,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Aristegui J, 2003, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	100	93,5	5,0	90,3	52,8	96,8	259,2	96,8	191,5	n.d.	n.d.	100†	1827†

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Hib			PT		PRN		FHA		FIM 2 et 3		Hépatite B	
		% ≥ 0,15 µg/mL	% ≥ 1,0 µg/mL	CMG (µg/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	%SP* (≥ 10 mUI/ mL)	CMG (mUI/mL)
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël	Âge de 2, 4, 6 mois	98	89	5,1	99	57,4	100	156,8	100	148,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	91	60	1,2	92	52,9	95	244,6	89	86,6	n.d.	n.d.	99	439
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	95,7	75,4	2,3	98,2	51,7	97,8	150,1	97,8	141,8	n.d.	n.d.	97,8	462
<b>Infanrix- hexa;</b> Schmitt HJ, 2000, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	99	77	2,6	99	53	99	161,7	99	151,4	n.d.	n.d.	99	393
<b>Infanrix- hexa;</b> Zepp F, 2004, Allemagne	Âge de 3, 4, 5 mois	96	67	2,0	98,5	57,0	97,4	131	98,8	170,5	n.d.	n.d.	98,5	567

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Hib			PT		PRN		FHA		FIM 2 et 3		Hépatite B	
		% ≥ 0,15 µg/mL	% ≥ 1,0 µg/mL	CMG (µg/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	%SP* (≥ 10 mUI/ mL)	CMG (mUI/mL)
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann I, 2006, Allemagne	Âge de 2, 4, 6 mois	94,9	n.d.	2,7	98,1	65	97,6	167,4	99,1	302,8	n.d.	n.d.	98,6	906
<b>Infanrix- hexa;</b> Tejedor JC, 2006, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	99,1	81,6	3,8	99,0	60	100	188,7	100	329,0	n.d.	n.d.	96,5	622,5
<b>Infanrix- hexa;</b> Omenaca F, 2005, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	97,8	86,5	4,2	98,9	60,4	98,9	200,3	100	253	n.d.	n.d.	95,2	867
<b>Infanrix- hexa;</b> Tejador JC, 2004, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	99	82	4,4	99	52,2	100	160,7	99,5	245,1	n.d.	n.d.	99	1108
<b>Infanrix- hexa;</b> Aristegui J, 2003, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	100	85	4,7	100	73,6	97,5	177,4	100	307,3	n.d.	n.d.	97,5	970

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Hib			PT		PRN		FHA		FIM 2 et 3		Hépatite B	
		% ≥ 0,15 µg/mL	% ≥ 1,0 µg/mL	CMG (µg/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	%SP* (≥ 10 mUI/ mL)	CMG (mUI/mL)
<b>Infanrix- hexa;</b> Poolman J, 2001, É.-U. <sup>26</sup>	Âge de 2, 4, 6 mois	100	86,3	2,8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Gabutti G, 2004, Italie et Allemagne	Âge de 3, 5, 11 mois	100	99,4	37,7	100	132	100	392	100	445	n.d.	n.d.	98,9	6695
<b>Infanrix- hexa;</b> Avdicova M, 2002, Slovaquie	Âge de 3, 5, 11 mois	100	98,6	19,1	100	90,8	99,3	247,2	100	421,4	n.d.	n.d.	98,6	4301
<b>Rappel</b>														
<b>Pentacel;</b> Halperin SA, 2006, Canada	Âge de 15-20 mois	99	98,4	29	91,1	65,6	95,0	167	89,5	132	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Hib			PT		PRN		FHA		FIM 2 et 3		Hépatite B	
		% ≥ 0,15 µg/mL	% ≥ 1,0 µg/mL	CMG (µg/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	% RV	CMG (UE/ mL)	%SP* (≥ 10 mUI/ mL)	CMG (mUI/mL)
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Halperin SA, 2006, Canada	Âge de 15-20 mois	100	n.d.	19	97,2	88,5	94,8	252	91,5	207	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Âge de 11-15 mois	n.d.	n.d.	18,2	n.d.	68,7	n.d.	526,1	n.d.	256,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël	Rappel Âge de 12 mois	100	100	23,1	100	11,5	100	524,5	100	373,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne	Âge de 12-15 mois	100	94	13,2	n.d.	77,9	n.d.	663,8	n.d.	171,4	n.d.	n.d.	100	6539
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne	Âge de 11-14 mois	100	99,1	47,7	98,2	100,1	99,1	504,2	98,2	520,5	n.d.	n.d.	99,1	5754

\*SP – séroprotection; CMG – concentration moyenne géométrique; TMG – titres moyens géométriques.

† 10µg du vaccin Engerix<sup>MC</sup>-B a été administré en même temps dans l'autre cuisse

‡ 5 µg du vaccin Recombivax<sup>MD</sup>-HB a été administré simultanément dans l'autre cuisse

## 5. Nature et caractéristiques de la réponse immunitaire

### 5.1 Série primaire

#### **Réponse à l'anatoxine diphtérique**

Un mois après la fin de la série primaire de trois doses, 99 à 100 % des vaccinés présentaient  $\geq 0,01$  UI/mL d'anticorps contre la diphtérie peu importe le type de vaccin utilisé. Dans cinq études, moins de 100 % des vaccinés étaient considérés comme protégés. Dans ces études, différents modes de présentation et d'interprétation des données ont été utilisés. Dans les études de Schmitt et coll. et de Dagan et coll. portant sur *Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib*, et dans l'étude de Zepp et coll. sur *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*, seules les proportions des vaccinés qui avaient des titres  $\geq 0,1$  UI/mL sont présentées, soit respectivement 97 %, 99 % et 99,8 % . On ignore donc la proportion de vaccinés qui avaient  $\geq 0,01$  UI/mL. Dans l'étude sur *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*, effectuée par Knuf et coll., les deux résultats,  $\geq 0,1$  UI/mL et  $\geq 0,01$  UI/mL, sont présentés, soit 99,1 % et 39,6 %, respectivement. Dans l'étude de Kitchen et coll. sur *Pediacel<sup>MD</sup>*, seule la proportion des vaccinés qui ont obtenu des titres  $\geq 0,01$  UI/mL est indiquée (99 %). Il convient de noter que dans les études de Kitchen (*Pediacel<sup>MD</sup>*), de Knuf (*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*) et de Schmitt (*Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib*), les trois premières doses de vaccin ont été administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois.

La concentration moyenne géométrique des anticorps (CMG) variait de 0,09 UI/mL à 9,6 UI/mL. Une CMG de  $< 1$  UI/mL a été observée dans seulement trois études<sup>6, 12, 16</sup> avec trois vaccins différents (*Pediacel<sup>MD</sup>*, *Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib* et *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*). Dans ces trois études, les vaccins ont été administrés à l'âge de 2, 3 et 4 mois. Les titres d'anticorps les plus élevés (9,6 UI/mL) ont été observés dans une étude portant sur *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*<sup>20</sup>, lorsque le vaccin était administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois.

#### **Réponse à l'anatoxine tétanique**

Un mois après la fin de la série primaire de trois doses, au moins 99 % des vaccinés possédaient un titre d'anticorps de  $\geq 0,1$  UI/mL, peu importe le type de vaccin utilisé.

Dans une étude seulement<sup>8</sup> sur le vaccin *Pentace<sup>MD</sup>* administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la CMG était de  $< 1$  UI/mL (0,9 UI/mL). Dans cette étude, *Pentace<sup>MD</sup>* a été administré en même temps que le vaccin *VHB*, dans des membres différents (cuisses), et des dosages sanguins ont été effectués 8 semaines après la troisième dose.

Les vaccinés dans ce groupe ont également reçu un vaccin conjugué 7-valent contre le *pneumocoque* à l'âge de 3, 5 et 7 mois. À cause des particularités de cette étude, les résultats obtenus seront analysés séparément à la section 11.

Dans toutes les autres études, les titres d'anticorps variaient entre 1,5 UI/mL et 5,7 UI/mL. Les titres d'anticorps ne semblaient pas dépendre du calendrier de primovaccination ni du type de vaccin utilisé.

### ***Réponse aux antigènes de poliovirus***

Un mois après la fin de la série primaire de trois doses, au moins 95 % des vaccinés avaient un titre d'anticorps séroprotecteur contre les trois types de poliovirus. Les résultats étaient plus faibles dans une étude canadienne où l'on a mesuré les anticorps 8 semaines après la série primaire de trois doses<sup>8</sup>.

Des variations dans les TMG ont été observées dans les différentes études et pour différents types de poliovirus. Ces variations peuvent être dues à des différences dans les calendriers de vaccination, les populations étudiées, les techniques de laboratoire ou l'interprétation des résultats. Malgré une variation importante, des TMG élevés d'anticorps neutralisants contre les trois types de poliovirus ont néanmoins été enregistrés dans toutes les études.

### ***Réponse au composant contre *Haemophilus influenzae* de type b***

Un mois après la troisième dose du vaccin, les taux de réponse à la PRP ( $\geq 0,15$  µg/mL) variaient de 91 à 100 %, peu importe le type de vaccin utilisé, dans toutes les études sauf deux portant sur *Pentace*<sup>MD</sup> 8, 9 administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Seulement 78 à 83 % des sujets dans ces deux études sur *Pentace*<sup>MD</sup> ont obtenu le titre d'anticorps ci-dessus.

En général, des taux de réponse plus élevés au vaccin, soit de l'ordre de 95 à 100 %, ont été observés dans d'autres études où le vaccin a été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois comparativement à des calendriers plus comprimés (2, 3 et 4 mois ou 3, 4 et 5 mois).

Des titres d'anticorps anti-PRP de  $\geq 1$  µg/mL ont été obtenus par 43 à 97 % des vaccinés. En général, une proportion plus faible d'enfants vaccinés suivant les calendriers comprimés ont obtenu les titres d'anticorps susmentionnés (60-77 %) comparativement à ceux qui avaient été vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois (82-97 %).

Les TMG des anticorps anti-PRP variaient de 0,6 µg/mL à 11,4 µg/mL selon le calendrier et la population. Lorsque les résultats d'études utilisant le calendrier de 2, 4 et 6 mois ont été analysés, seulement une étude taïwanaise portant sur *Pediacel*<sup>MD</sup> 11 a fait état de titres d'anticorps anti-PRP deux à quatre fois plus élevés (11,4 µg/mL) que ceux relevés dans d'autres études. Toutefois, les titres d'anticorps plus élevés observés chez les enfants taïwanais peuvent être attribuables à des différences dans la probabilité d'exposition naturelle à Hib durant les premiers mois de vie. Il est important de noter que dans cette étude,

on a également obtenu des titres d'anticorps plus élevés contre le tétanos et les trois types de polio.

### **Réponse aux antigènes coquelucheux**

Il n'y a aucun consensus en ce qui concerne les niveaux protecteurs dans le cas de la coqueluche. Différentes méthodes d'interprétation de la réponse aux antigènes coquelucheux ont été utilisées dans les études analysées. La réponse au vaccin (RV) a été définie comme étant l'apparition d'anticorps chez des sujets séronégatifs avant la vaccination ou, à tout le moins, le maintien des titres d'anticorps d'avant la vaccination chez les sujets qui étaient initialement séropositifs, ou une augmentation par quatre des titres d'anticorps.

Un mois après la troisième dose, les RV dans toutes les études étaient d'au moins 90 % contre l'AC et de 95 % contre la PRN. La RV pour la FHA variait de 77 à 100 %. Elle était de 94 % ou plus dans toutes les études où l'on a administré le vaccin à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Les résultats étaient plus faibles dans une étude canadienne où les anticorps ont été dosés 8 semaines après la série primaire de trois doses<sup>8</sup>.

Jusqu'à présent, aucune étude comparative (head-to-head) n'a été effectuée sur la primovaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois; deux études comparatives sont en cours en Finlande, en Pologne, en Suède et en France. Il faudra toutefois attendre la fin de 2006 avant d'obtenir des données. Selon les résultats publiés, la CMG était plus élevée en réponse à l'AC chez les personnes ayant reçu *Pediacel*<sup>MD</sup> (dans l'étude taiwanaise seulement) et était plus élevée en réponse à la PRN et à la FHA chez les personnes ayant reçu *Infanrix*<sup>MC</sup>-VPI-Hib et *Infanrix*<sup>MC</sup>-hexa (tableau 2a).

Les anticorps dirigés contre les antigènes *anticoquelucheux* FIM 2 et 3 ont été mesurés dans deux études sur *Pediacel*<sup>MD</sup> de Sanofi Pasteur<sup>10, 11</sup>. Une augmentation par 4 du titre d'anticorps anti-FIM 2 et 3 a été observée chez 100 % des sujets. La CMG variait de 279 UE/mL à 823 UE/mL. Aucune différence dans les CMG des anticorps anti-FIM 2 et 3 n'a été relevée lorsque Hib a été administré en tant que composant de *Pediacel*<sup>MD</sup> ou dans une seringue séparée<sup>11</sup>. La CMG était cependant deux fois plus faible après *Pediacel*<sup>MD</sup> qu'après le DCT/Hib, soit 279 UE/mL contre 591 UE/mL<sup>10</sup>. Les vaccins de GSK ne contiennent pas d'antigènes FIM 2 et 3, et aucune étude sur les vaccins *Infanrix*<sup>MC</sup> n'a fait état des résultats concernant les anticorps dirigés contre les antigènes FIM 2 et 3 de la *coqueluche*.

### **Réponse au composant contre l'hépatite B**

Les taux de séroprotection contre l'hépatite B ont été mesurés dans plusieurs études portant sur des vaccins *pentavalents*<sup>8, 12</sup> (*Pentace*<sup>MD</sup> et *Infanrix*<sup>MC</sup> VPI/Hib) où le vaccin contre l'hépatite B (*Recombivax*<sup>MD</sup>-HB ou *Engerix*<sup>MC</sup>-B) a été

administré en même temps dans des membres différents (cuisses) ainsi que dans des études portant sur *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*. Les taux de séroprotection dans toutes les études variaient entre 95 et 100 %, peu importe le type de vaccin utilisé.

La CMG variait de 169 mUI/mL à 439 mUI/mL lorsque 5 µg du vaccin *Recombivax<sup>MD</sup>-HB* étaient utilisés en même temps qu'un vaccin *pentavalent<sup>8</sup>* ou lorsque les vaccins étaient administrés conformément au calendrier comprimé (à l'âge de 2, 3 et 4 mois)<sup>15, 16</sup>. Dans des études où les vaccins ont été administrés à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la CMG variait entre 867 mUI/mL et 1827 mUI/mL. Dans ces dernières études, 10 µg d'*Engerix<sup>MC</sup>-B* ont été administrés en même temps qu'*Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib* ou en tant que composant d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*.

Des taux de séroprotection et des CMG comparables ont été obtenus dans de nombreuses autres études sur des vaccins contre l'hépatite B administrés séparément<sup>27-31</sup>. Les CMG étaient plus élevées après le vaccin *Engerix<sup>MC</sup>-B* qu'après le vaccin *Recombivax<sup>MD</sup>-HB*.

## 5.2 Vaccination de rappel

Plusieurs études d'immunogénicité ont été effectuées sur des vaccins *DCaT pentavalents* et *hexavalents*. L'âge au moment de l'administration de la dose de rappel se situait entre 11 et 20 mois.

### ***Réponse à l'anatoxine diphtérique***

Un mois après la dose de rappel, 100 % des vaccinés dans toutes les études présentaient un titre d'anticorps supérieur à 0,1 UI/mL, peu importe le type de vaccin utilisé. On observait très peu de variation de la CMG (3,4 – 6,9 UI/mL) dans les études publiées (tableau 2).

### ***Réponse à l'anatoxine tétanique***

Des taux de séroprotection de 100 % ont été relevés dans toutes les études, peu importe le calendrier de primovaccination ou le type de vaccin utilisés. On a observé une forte réponse immunitaire dans toutes les études. Les CMG d'anticorps un mois après la dose de rappel variaient entre 4,7 UI/mL et 9,7 UI/mL. Il semble qu'on obtienne des CMG plus élevées lorsque la dose de rappel est donnée à l'âge de 11 à 15 mois, plutôt qu'à l'âge de 15 à 20 mois (6,1 – 9,7 UI/mL c. 4,7 – 5,6 UI/mL).

### ***Réponse aux antigènes de poliovirus***

Les taux de séroprotection contre les trois poliovirus un mois après la dose de rappel oscillaient entre 99 et 100 %, peu importe le type de vaccin utilisé. Les TMG d'anticorps se situaient à un niveau élevé (976 AN/mL à 3697 AN/mL). Aucune différence importante dans les titres d'anticorps n'a été relevée entre les poliovirus de type 1 et de type 2. En revanche, dans toutes les études, les titres d'anticorps contre le poliovirus de type 3 étaient plus élevés.

**Réponse au composant contre *Haemophilus influenzae* de type b**

On a observé un titre d'anticorps anti-PRP de  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  chez 99 à 100 % des vaccinés, peu importe le vaccin utilisé pour la série primaire ou la dose de rappel.

La proportion de vaccinés qui présentaient un titre d'anticorps anti-PRP de  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/mL}$  a été décrite dans quatre études sur l'administration de doses de rappel. La proportion des sujets qui ont obtenu ces titres d'anticorps variait de 94 à 100 %. Dans les études où la série primaire d'Infanrix a été administrée à l'âge de 2, 4 et 6 mois, 99 à 100 % des vaccinés ont obtenu un titre d'anticorps anti-PRP de  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/mL}$  après une dose de rappel. Dans une étude canadienne sur l'interchangeabilité de deux vaccins, 98,4 % des sujets dans le groupe ayant reçu *Pentacel*<sup>MD</sup> et 100 % ( $p > 0,05$ ) de ceux dans le groupe ayant reçu *Infanrix*<sup>MC</sup>-VPI-Hib avaient un titre  $\geq 1$   $\mu\text{g/mL}$ <sup>25</sup>.

Les CMG d'anticorps anti-PRP observées dans différentes études variaient entre 13  $\mu\text{g/mL}$  et 48  $\mu\text{g/mL}$ . Des CMG plus élevées (23-48  $\mu\text{g/mL}$ ) ont été signalées dans des études sur les doses de rappel après l'administration d'une série primaire à l'âge de 2, 4 et 6 mois<sup>14, 17</sup> plutôt qu'à l'âge de 2, 3 et 4 mois<sup>16</sup>.

**Réponse aux antigènes coquelucheux**

Les taux de réponse à la dose de rappel variaient entre 91 et 100 %, 90 et 100 % et 95 et 100 %, pour l'AC, la FHA et la PRN, respectivement. Aucun dosage des anticorps contre la FIM 2 et 3 n'a été effectué dans les études sur la vaccination de rappel<sup>25</sup>.

Une variation importante des CMG a été observée d'une étude à l'autre et d'un antigène à l'autre. La CMG des anticorps contre l'AC, la FHA et la PRN variait de 12 UE/mL à 100 UE/mL, de 132 UE/mL à 521 UE/mL et de 167 UE/mL à 664 UE/mL, respectivement. Aucune différence importante entre les vaccins des deux fabricants n'a été relevée lorsqu'on a comparé les titres d'anticorps anti-AC après la dose de rappel. Les titres d'anticorps anti-PRN et anti-FHA dans les études sur la vaccination de rappel étaient plus élevés pour *Infanrix*<sup>MC</sup> que pour *Pentacel*<sup>MD</sup>, soit 252-663,8 UE/mL c. 167 UE/mL et 171-520 UE/mL c. 132 UE/mL.

**Réponse au composant contre l'hépatite B**

Les taux de séroprotection et les titres d'anticorps anti-HBs après la quatrième dose de rappel du vaccin contre l'hépatite B donnée en tant que composant du vaccin *Infanrix*<sup>MC</sup>-hexa ont été mesurés dans deux études<sup>16, 17</sup>. Les taux de séroprotection atteignaient 99-100 % et la CMG d'anticorps anti-HBs était élevée (5754-6539 mUI/mL). Ces CMG se situaient dans la gamme de celles observées après trois doses d'*Engerix*<sup>MC</sup>-B ou deux doses de *Twinrix*<sup>MC</sup> chez les adolescents et les jeunes adultes<sup>27-31</sup>.

### 5.3 Calendrier mixte : vaccination à l'âge de 3, 5 et 11 mois

Deux études ont évalué l'immunogénicité d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* administré à l'âge de 3, 5 et 11 mois<sup>24, 23</sup>. Les deux études ont comparé directement *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* et *Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib + VHB*; les vaccins Hib et VHB ont été administrés en même temps à des groupes de comparaison. Dans les deux études, les critères de non-infériorité d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* pour tous les composants du vaccin ont été respectés. Les résultats obtenus dans les deux études sur *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* sont présentés au tableau 5.

**Tableau 5. Immunogénicité d'Infanrix<sup>MC</sup>-hexa administré à l'âge de 3, 5 et 11 mois**

Anticorps	Taux de SP/RV (%) N = 318*		CMG/TMG N = 318*	
	Post - II	Post - III	Post - II	Post - III
Antidiphtériques ≥ 0,1 UI/mL	97,1-100	98,9-100	1,6-1,8	3,7-3,9
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	1,5-2,4	4,3-4,9
Anti-polio 1	98,8-100	100	201-259	1372-1479
Anti-polio 2	95,0-97,6	100	119-204	1341-1775
Anti-polio 3	99,2-99,4	100	302-468	1776-2298
Anti-PRP			2,6-3,5	19,1-37,7
≥ 0,15 µg/mL	93,5-93,7	100		
≥ 1,0 µg/mL	62,9-77,7	98,6-99,4		
Anti-AC	99,2-100	100	58-66	91-132
Anti-FHA	98,7-99,3	100	149-157	421-445
Anti-PRN	95,7-100	99,3-100	79-157	247-392
Anti-HBs	96,4-98,3	98,6-98,9	593-623	4301-5199

\*N pour les deux études ensemble; la variation dans les résultats des études est présentée.

Les deux études ont fait état de résultats très similaires. Les taux de réponse obtenus après les deux premières doses données à l'âge de 3 et 5 mois se situaient dans la gamme de ceux obtenus avec le calendrier à trois doses. Les CMG/TMG d'anticorps anti-PRP après deux doses données à l'âge de 3 et 5 mois variaient entre 2,6 et 3,5 µg/mL, alors que dans cinq études où l'on a administré trois doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois, les résultats variaient de 1,2 µg/mL à 2,6 µg/mL. Aucune différence importante dans les résultats obtenus pour la série primaire à deux et trois doses n'a été relevée lorsqu'on a comparé les CMG et les TMG.

Des taux de réponse excellents (> 98,5 %) à tous les antigènes ont été obtenus après la troisième dose administrée à l'âge de 11 mois. Les CMG/TMG étaient comparables à ceux obtenus dans d'autres études sur la vaccination de rappel où une série primaire de trois doses avait été administrée.

## 6. Immunogénicité dans différents groupes

*L'immunogénicité contre l'infection à Hib et contre la coqueluche chez les nouveau-nés prématurés*

*(mots clés pour la recherche : Hib vaccination, Preterm Newborns; et Pertussis vaccination, Preterm Newborns)*

Une réponse plus faible au vaccin contre *Hib* a été signalée chez les nouveau-nés prématurés et hypotrophiques depuis le milieu des années 90<sup>21, 32</sup>. Dans l'étude effectuée par Munoz et coll. (1995), le TMG a augmenté significativement, mais demeurait toujours nettement inférieur aux valeurs obtenues chez les nourrissons nés à terme. Après la seconde vaccination, seuls 24 nourrissons (67 %) ont obtenu des titres d'anticorps > 0,25 µg/mL, titres définis dans l'étude comme étant un signe de séropositivité. De même, seulement 53 % des nourrissons ont obtenu des titres d'anticorps > 1,0 µg/mL comparativement à 92 % des nourrissons nés à terme. Un âge gestationnel de 27 semaines ou moins et la quantité d'immunoglobulines intraveineuses reçue ont été identifiés comme les variables significatives qui influencent sur la réponse immunitaire après la première immunisation. L'incidence d'effets secondaires était négligeable. Les auteurs ont conclu que les nourrissons hypotrophiques et en particulier ceux nés à 27 semaines ou moins de gestation ne produisent pas de réponse efficace au vaccin contre Hib.

Dans une autre étude, des nourrissons prématurés (50) et nés à terme (50) ont présenté une augmentation des TMG d'anticorps contre les antigènes coquelucheux. Toutefois, comme pour Hib, la réponse immunitaire était significativement plus faible chez les nourrissons prématurés que chez les nourrissons nés à terme<sup>33</sup>. Le TMG pour les anticorps anti-AC chez les nourrissons prématurés était de 64,2 U/L, comparativement à 99 U/L chez les nourrissons nés à terme. Le TMG des anticorps anti-FHA s'élevaient à 51 U/L chez les prématurés contre 86 U/L chez les nourrissons nés à terme.

Une étude plus récente (Sikora JP, 2003) a mesuré les titres d'anticorps contre *Bordetella pertussis*, Hib et le poliovirus de type 1 chez les nourrissons prématurés après l'administration du vaccin acellulaire contre la coqueluche (*Infanrix<sup>MC</sup>-DCaT*) et le vaccin conjugué contre Hib (*Hiberix<sup>MD</sup>*), de même qu'après le vaccin inactivé contre la poliomyélite (*Imovax Polio*).

Trente-deux enfants ont reçu 3 doses d'*Infanrix<sup>MC</sup>-DCaT* et de *Hiberix<sup>MD</sup>* en même temps qu'*Imovax Polio*. Des échantillons de sang ont été prélevés chez les enfants 4 semaines après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose de vaccins, et les titres d'anticorps ont été comparés avec les titres initiaux. On a évalué la séroconversion chez 32 enfants ayant reçu à la fois *Infanrix<sup>MC</sup>-DCaT* et *Hiberix<sup>MD</sup>* et chez les 20 enfants qui avaient reçu *Imovax Polio*. Tous les enfants (100 %)

présentaient des titres d'anticorps protecteurs après la réception de la 3<sup>e</sup> dose d'*Infanrix<sup>MC</sup>-DCaT* et d'*Hiberix<sup>MD</sup>*. Seul un enfant (5 %) n'a pas répondu au vaccin *Imovax* Polio. L'augmentation observée des titres d'anticorps après la vaccination contre tous les antigènes étudiés était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ). Aucune corrélation significative entre le poids à la naissance, l'âge gestationnel et les titres d'anticorps après la vaccination n'a été constatée. L'auteur a conclu que les résultats démontrent que presque tous les nourrissons prématurés obtiennent des titres d'anticorps protecteurs contre la coqueluche, l'infection à Hib et la poliomyélite.

Une étude menée en 2005 a examiné la réponse à *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* (tableau 6) chez 94 nourrissons prématurés nés entre la 24<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine de gestation (âge gestationnel moyen +/- ET : 31,05 +/- 3,45 semaines; poids moyen à la naissance : 1420 +/- 600 g) et un groupe témoin de 92 nourrissons nés à terme qui ont reçu 3 doses du vaccin *DCaT-VHB-VPI/Hib* à l'âge de 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité a été évaluée dans des échantillons de sérum prélevés avant la série primaire et 4 semaines après la fin de la série. Tous les nourrissons prématurés (n = 93) et nés à terme (n = 89) qui ont été inclus dans l'étude d'immunogénicité présentaient des titres séroprotecteurs contre la diphtérie, le tétanos et le virus de la polio des types 1, 2 et 3. La réponse immunitaire contre Hib était plus faible chez les nourrissons prématurés que chez ceux nés à terme : 92,5 % contre 97,8 %. Les auteurs n'ont pu conclure à la non-infériorité du taux de séroprotection contre Hib chez les nourrissons prématurés par rapport aux nourrissons nés à terme 1 mois après la troisième dose. Néanmoins, ils ont conclu que les réponses au vaccin contre Hib étaient satisfaisantes; seulement 4 nourrissons prématurés nés < 27 semaines de gestation présentaient des titres inférieurs à la valeur limite. De plus, les CMG dans le groupe de nourrissons prématurés étaient similaires à celles obtenues chez les enfants nés à terme qui avaient reçu le même vaccin à l'âge de 2, 3 et 4 mois<sup>15</sup>. Dans cette étude, même si les CMG d'anticorps anti-HBs étaient légèrement plus faibles chez les nourrissons prématurés (634 UI/mL contre 867 UI/mL;  $p > 0,05$ ), les taux de séroprotection contre le VHB étaient similaires dans les deux groupes (93,4 % contre 95,2 %). Le retard de croissance intra-utérin et le faible gain de poids dans les 6 premiers mois de vie semblent réduire la probabilité de réponse adéquate au vaccin VHB.

Les taux de réponse aux antigènes coquelucheux du vaccin s'établissaient à  $\geq 98,9$  % dans les deux groupes étudiés. Si la plupart des TMG étaient plus faibles chez les nourrissons prématurés, les titres d'anticorps anti-AC et anti-FHA étaient en revanche similaires. Les titres d'anticorps anti-PRN étaient plus bas chez les nourrissons prématurés (155 UE/mL contre 200 UE/mL;  $p < 0,05$ ). Le vaccin a été bien toléré et on n'a observé aucune différence dans la réactogénicité entre les deux groupes. Certains des bébés très prématurés ont

connu des événements cardiorespiratoires transitoires dans les 72 heures suivant la première dose du vaccin sans qu'il y ait de répercussions cliniques.

Les auteurs ont conclu que les nourrissons prématurés qui avaient reçu le vaccin *hexavalent DCaT-VHB-VPI/Hib* à l'âge de 2, 4 et 6 mois présentaient une bonne réponse immunitaire à tous les antigènes et que l'accessibilité de ce vaccin facilitait grandement l'immunisation des nourrissons prématurés.

**Tableau 6. Immunogénicité d'Infanrix<sup>MC</sup>-hexa administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois à des nourrissons nés à terme et prématurés, un mois après la troisième dose**

Anticorps	Taux de SP/RV (%)		CMG/TMG	
	Nés à terme n = 62-89	Prématurés n = 65-93	Nés à terme n = 62-89	Prématurés n = 65-93
Antidiphthériques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	5,4*	3,7
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	2,3	2,5
Anti-polio 1	100	100	774*	424
Anti-polio 2	100	100	614	450
Anti-polio 3	100	100	1208*	468
Anti-PRP ≥ 0,15 µg/mL	97,8	92,5	4,2*	2,2
≥ 1,0 µg/mL	86,5*	76,3		
Anti-AC	98,9	98,9	60	61
Anti-FHA	100	100	253	240
Anti-PRN	98,9	100	200*	155
Anti-HBs	95,2	93,4	867	634

\*différences significatives dans les résultats chez les nourrissons nés à terme et les nourrissons prématurés;  $p < 0,05$

#### *Population autochtone*

(mots clés : Hib vaccination, aboriginal population; Pertussis vaccination, aboriginal population)

La surveillance prospective de la maladie à Hib dans la population autochtone nord-américaine avant l'arrivée du vaccin a montré que le taux d'attaque chez les enfants de < 5 ans était 5 à 10 fois plus élevé que dans la population en général (Sanstosham M, 1992). Entre 1981 et 1984, une étude de surveillance communautaire au Manitoba et dans le district de Keewatin, T.N.-O., a révélé que l'infection à Hib débutait plus tôt chez les enfants autochtones que chez les enfants non autochtones (Hammond GW, CMAJ, 1988). Les auteurs ont conclu qu'il serait probablement plus difficile de prévenir la méningite causée par Hib chez les enfants autochtones au moyen de la vaccination. Au moins quatre vaccins différents contre Hib ont été utilisés chez les enfants autochtones depuis le début des années 90. L'immunogénicité et la réactogénicité variaient selon le type de vaccin et le calendrier utilisé (Bulkow LR, 1993).

Bien que le taux de maladie invasive à Hib ait diminué de façon marquée chez les Autochtones de l'Alaska après la mise en œuvre du programme de vaccination contre Hib<sup>34, 35</sup>, le passage du vaccin conjugué contenant le PRP et une protéine de la membrane externe (PRP-OMP) au vaccin conjugué DCT-oligosaccharide de *Haemophilus b* (DCT-HbOC) en 1996 a été suivi par une augmentation de l'incidence de la maladie invasive à Hib, indiquant une transmission continue de Hib malgré la vaccination à grande échelle<sup>35</sup>. Il convient

de mentionner que le vaccin PRP-OMP est celui qui induit le plus tôt la formation d'anticorps jugés protecteurs contre la maladie invasive. Toutefois, la concentration maximale d'anticorps après la série complète de ce vaccin n'est pas aussi élevée qu'après les vaccins HbOC ou PRP-T (Bulkow LR, 2003; Decker MD, 1992; Granoff DM, 1992).

Aucun essai clinique récent sur l'administration de ces vaccins chez les nourrissons autochtones n'a pu être retracé.

## **7. Efficacité à court et à long terme des vaccins, notamment réduction des risques de maladie et de décès.**

L'efficacité des vaccins combinés comme moyen de réduire la morbidité et la mortalité dues à la diphtérie, au tétanos, à la polio de types 1, 2 et 3 est couramment reconnue. Un grand nombre d'essais cliniques et de données épidémiologiques recueillies sur le terrain sur une longue période ont mis en évidence la grande efficacité réelle et potentielle de différents vaccins *DCaT*<sup>36, 37</sup>.

L'efficacité des trois autres composants (VHB, Hib et coqueluche) administrés dans un vaccin combiné continue de faire l'objet de discussions scientifiques et d'essais cliniques<sup>35, 38-41</sup>.

### ***VHB***

Les vaccins monovalents et bivalents (VHB combiné au virus de l'hépatite A [VHA]) fonctionnent très bien. Les données de surveillance recueillies dans tous les pays qui ont implanté des programmes fournissent des preuves incontestables de l'efficacité de ces vaccins<sup>42, 43</sup>. Les données canadiennes confirment également l'efficacité des vaccins VHB<sup>44, 45</sup>.

Depuis l'introduction de la vaccination universelle des enfants de 8 à 10 ans au Québec en 1994, l'incidence de la maladie a diminué de 79 % dans la population générale et de 91 % chez les 10 à 19 ans<sup>44</sup>. La diminution de l'incidence signalée il y a quelques années en Colombie-Britannique était du même ordre<sup>45</sup>.

Le vaccin VHB qui entre dans la composition de *Pediarix*<sup>MC</sup>, *Hexavac*<sup>MD</sup> et d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* a été testé et a été intégré dans les programmes universels de vaccination des nourrissons dans de nombreux pays depuis la fin des années 90<sup>5, 22, 46</sup>. En général, le vaccin combiné conserve le profil d'immunogénicité des composants distincts qui y sont contenus et induit des titres d'anticorps jugés protecteurs en suivant divers calendriers.

Une comparaison du vaccin combiné administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois avec le calendrier actuellement recommandé aux É.-U. – c.-à-d. VHB à la naissance, à l'âge de 1 et de 6 mois et le DCa3T à l'âge de 2, 4 et 6 mois – a montré que les

réponses immunitaires étaient beaucoup plus élevées pour tous les composants du vaccin combiné sauf celui contre l'hépatite B, qui était beaucoup moins immunogène<sup>47</sup>. Les anticorps anti-VHB produits en réponse au vaccin combiné étaient néanmoins élevés (1280 mUI/mL), et 98 % des sujets présentaient des titres > 10 mUI/mL, niveau jugé protecteur.

Des TMG d'anticorps anti-HBs légèrement plus faibles ont été observés lorsque le vaccin VHB était administré en tant que composant de *Hexavac*<sup>MD</sup> plutôt qu'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa*<sup>22</sup> ou dans un vaccin VHB monovalent. Bien qu'une augmentation de l'incidence du VHB n'ait été signalée dans aucun pays après la transition vers l'un ou l'autre des vaccins combinés contenant le VHB, le vaccin *Hexavac*<sup>MD</sup> a été retiré du marché par le fabricant en décembre 2004 à cause de la faible immunogénicité du composant VHB par rapport à ses concurrents *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* et le vaccin *monovalent* contre l'hépatite B.

Comme l'ajout du composant VHB aux différents vaccins *DCaT* est relativement récent, on ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité à long terme.

### **Hib**

Plusieurs vecteurs protéiques différents ont été utilisés dans les vaccins conjugués contre Hib. Au Canada, tous les vaccins combinés actuellement homologués utilisent le vaccin contre Hib conjugué à l'anatoxine tétanique (PRP-T). Il a été établi que le PRP-T causait moins de réactions locales que bien des autres vecteurs protéiques utilisés<sup>3</sup>.

Plusieurs études ont fait ressortir que le composant anti-Hib des vaccins combinés à cellules entières contre la coqueluche (C) qui incluent des antigènes de Hib était moins immunogène que le vaccin conjugué monovalent contre Hib. Plusieurs études où l'on a évalué les produits combinés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche et Hib ont également détecté des titres réduits par rapport à ceux induits par le vaccin monovalent contre Hib<sup>48, 49</sup>. Cette baisse est particulièrement évidente dans le cas des vaccins combinés contenant moins d'antigènes coquelucheux, notamment *Infanrix*<sup>MC</sup><sup>48, 50</sup>. Toutefois, étant donné que les titres d'anticorps anti-Hib induits par les vaccins combinés dont le composant acellulaire contient moins d'antigènes coquelucheux sont assez élevés pour être jugés protecteurs, que l'activité fonctionnelle des anticorps demeure inchangée et que la mémoire immunitaire n'est pas plus faible après l'administration de produits combinés, on accepte maintenant l'usage de ces vaccins combinés.

En Allemagne, premier pays à avoir administré le vaccin *Infanrix*<sup>MC</sup>/*Hib* à l'échelle nationale, l'incidence de la maladie n'a cessé de décliner, l'efficacité du vaccin étant estimée à 98,8 % après la fin de la série primaire<sup>52</sup>. Il convient de

noter que le vaccin *Infanrix<sup>MC</sup>-Hib* introduit en 1996 en Allemagne a rapidement été accepté (65 % du marché en 1997). *Infanrix<sup>MC</sup>-Hib* a été graduellement remplacé par *Infanrix<sup>MC</sup>-VPI-Hib*. À ce vaccin est venu s'ajouter en 1998 un autre vaccin combiné *DCaT-VPI-Hib*, *Pentavac<sup>MD</sup>* (Sanofi Pasteur). En 1998-1999, cinq décès ont été associés à un épisode de maladie invasive à *H. influenzae* signalé par deux systèmes indépendants de surveillance en Allemagne. Aucun des cinq enfants décédés n'avait reçu le vaccin Hib et tous, à l'exception d'un nouveau-né, étaient âgés de 15 mois ou plus.

Les résultats susmentionnés sont similaires à ceux obtenus pour les vaccins conjugués monovalents contre Hib dans plusieurs autres pays.

Bien que les vaccins conjugués contre Hib soient utilisés depuis la fin des années 80 et que de nouvelles préparations soient maintenant recommandées partout dans le monde, la durée de l'immunité protectrice qu'elles confèrent n'est pas bien établie. L'immunogénicité du vaccin conjugué PRP-D (à noter que le PRP-D est faiblement immunogène) administré durant la première année de vie a été évaluée dans une étude portant sur 74 enfants de neuf à dix ans qui avaient reçu une dose du vaccin polysaccharidique (PS) contre Hib dans le cadre d'un test. Les anticorps contre les PS de Hib ont été dosés avant et après cette vaccination-test, et les valeurs ont été comparées avec celles obtenues chez 37 enfants témoins qui n'avaient pas reçu auparavant de vaccin contre Hib. Avant la vaccination-test, les concentrations d'anticorps anti-Hib dans le groupe ayant reçu le vaccin conjugué contre Hib étaient 3,6 fois plus élevées que dans le groupe témoin. Après la vaccination-test, le groupe ayant reçu le vaccin conjugué présentait des titres d'anticorps plus élevés, une plus forte proportion d'IgG et une plus grande avidité des anticorps anti-Hib que le groupe témoin, ce qui tend à démontrer la persistance d'une mémoire immunologique dans le groupe ayant reçu le vaccin conjugué contre Hib<sup>53</sup>.

Au Canada, les infections invasives à Hib demeurent rares, la plupart des cas survenant chez des enfants non immunisés ou des enfants trop jeunes pour avoir terminé la série primaire. La protection après la vaccination semble persister chez les enfants plus âgés et ne pas diminuer par suite de l'administration simultanée de vaccins plus récents destinés aux nourrissons<sup>54</sup>. Voici ce qu'on peut conclure de cette expérience : la maladie à Hib, bien qu'elle soit rare, demeure dangereuse; les enfants devraient donc terminer la série vaccinale en temps voulu. Chez les enfants qui ont reçu le vaccin actuel contre Hib, les infections post-vaccination sont rares. Les programmes de surveillance devraient continuer de confirmer la protection à long terme<sup>41</sup> et d'évaluer l'efficacité de l'administration concomitante d'autres vaccins conjugués tandis que de nouveaux programmes provinciaux/territoriaux sont mis en oeuvre<sup>54</sup>.

D'après les titres d'anticorps mesurés chez les enfants étudiés qui n'ont pas développé de maladie invasive à Hib, on a estimé qu'il serait nécessaire d'avoir 0,10 µg/mL ou 0,15 µg/mL d'anticorps au moment de l'exposition à Hib pour être protégé contre la maladie invasive<sup>55</sup>. Compte tenu du fait que les titres d'anticorps diminuent avec le temps, on a avancé qu'un titre post-vaccination de 1 µg/mL pour une protection à long terme était nécessaire afin d'obtenir un taux de 0,10 µg/mL durant la deuxième année de vie. On se demande de plus en plus, cependant, si ces niveaux repères, tirés d'études portant sur des vaccins PRP non conjugués, s'appliquent également aux réponses immunitaires produites par les vaccins conjugués. Non seulement les vaccins conjugués induisent des réponses immunitaires plus fortes, mais une maturation de la réponse immunitaire est associée à ces vaccins (augmentation de la capacité fonctionnelle des anticorps) et se traduit par une augmentation de l'avidité des anticorps avant et après la dose de rappel. En outre, les titres obtenus avec les vaccins combinés *DCaT-Hib* se situent dans la gamme des titres d'anticorps produits par d'autres vaccins conjugués contre Hib homologués qui ont été administrés séparément<sup>55</sup>.

Ce qui est peut-être le plus important, c'est que les vaccins conjugués induisent une mémoire médiée par les lymphocytes B qui entraîne une réponse anamnétique rapide après une exposition à Hib<sup>55</sup> et, partant, la protection ne dépend pas uniquement des titres d'anticorps circulant avant l'infection.

Des vaccins combinés qui produisent des titres plus faibles d'anticorps anti-Hib ont été approuvés par les autorités européennes, australiennes et d'autres. La surveillance à l'hôpital et au laboratoire de la maladie à Hib en Allemagne, où les vaccins combinés ont été progressivement introduits à partir de 1996, n'a pas révélé jusqu'à présent d'augmentation de l'incidence de la maladie invasive à Hib, et les taux continuent de décliner<sup>52, 56</sup>.

La surveillance de la maladie à Hib au R.-U. a cependant permis de détecter une augmentation de l'incidence de la maladie invasive à Hib qui semble être associée à une réduction récente de l'immunité dans la population vis-à-vis de Hib<sup>57</sup>. Le rapport du R.-U. fait état d'un risque sept à huit fois plus élevé de maladie invasive à Hib chez les personnes qui ont reçu le vaccin combiné *DCa3T/Hib* introduit en janvier 1999<sup>57</sup>. Même si ce rapport s'avère fondé, ce problème peut cependant ne se poser que dans le cadre du calendrier d'immunisation utilisé au R.-U., soit l'administration du vaccin contenant Hib à l'âge de 2, 3 et 4 mois sans dose de rappel subséquente<sup>5</sup>. Au Canada, ce calendrier n'est pas recommandé.

Aucun vaccin combiné *DCaT/Hib* n'est homologué pour la primovaccination aux É.-U.<sup>7</sup>.

### ***Coqueluche***

Malgré la chute spectaculaire de l'incidence de la coqueluche depuis l'homologation des vaccins à germes entiers contre la coqueluche au milieu des années 40, la maladie est demeurée endémique dans bien des pays<sup>58</sup>, y compris le Canada<sup>59</sup>. L'incidence de la coqueluche a augmenté au cours des 25 dernières années, la maladie frappant moins les jeunes enfants et davantage les adolescents et les jeunes adultes<sup>60</sup>. On ignore si la hausse récente de l'incidence de la coqueluche est réelle ou résulte d'une amélioration du diagnostic<sup>61</sup>. Ces dernières années, l'incidence de la coqueluche chez les adolescents et les jeunes adultes est à nouveau un sujet de préoccupation. Les publications récentes ont invité les professionnels de la santé à envisager la possibilité d'une coqueluche lorsqu'ils évaluent les patients qui présentent une toux persistante. De plus, des progrès technologiques dans le diagnostic de la coqueluche, tels que l'amplification par la polymérase, ont accru la probabilité d'un diagnostic de coqueluche. On a toutefois noté aux É.-U. depuis les années 80 une augmentation de 11 % de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour recevoir les trois doses du vaccin contenant les antigènes coquelucheux<sup>60</sup>.

Dans les pays où l'on a confirmé le retour en force de la coqueluche, trois raisons ont été invoquées : échec du vaccin, changements dans le micro-organisme et effet du programme de vaccination sur la dynamique de l'infection. Les augmentations de taux au Canada ont été associées à ces facteurs et peut-être à l'utilisation d'un vaccin peu efficace<sup>62</sup>. Les Pays-Bas ont connu une forte recrudescence de la coqueluche en 1996, qui a été attribuée à un changement dans le bacille en circulation. Des microbiologistes dans d'autres pays ont tenté de reproduire les études effectuées aux Pays-Bas et ont également découvert des preuves de l'émergence de variants non vaccinaux de la *pertactine* et de la toxine *coquelucheuse*<sup>63</sup>, qui n'était pas accompagnée cependant de changements dans l'efficacité du vaccin<sup>64-66</sup>. Les Pays-Bas ont maintenant remplacé le vaccin à germes entiers produit dans leur pays par un vaccin *acellulaire*.

Des études confirment les taux élevés de susceptibilité à la coqueluche, la gravité de l'infection étant corrélée au temps écoulé depuis la vaccination<sup>67, 68</sup>. Ainsi, Brisgard et coll.<sup>58</sup> ont indiqué que, sur le terrain, l'administration de  $\geq 3$  doses du vaccin anticoquelucheux chez les enfants de 6 à 59 mois protégeait grandement contre la coqueluche, peu importe le type de vaccin ou le fabricant. Entre-temps, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis, s'appuyant sur des données de la National Immunization Survey et des données de surveillance pour 1998-1999, ont calculé que les vaccins DCaT et *DCT* administrés durant l'enfance avaient un degré d'efficacité d'au moins 88 %<sup>60, 69</sup>. L'immunité induite par la vaccination chez l'enfant ou par l'infection naturelle diminue cependant après 5 à 13 ans<sup>70</sup>.

Dans une étude autrichienne récente<sup>71</sup>, des chercheurs ont analysé l'épidémiologie de la coqueluche chez des enfants hospitalisés durant la période où l'on est passé du vaccin à germes entiers au vaccin *acellulaire contre la coqueluche* (1996-2003) afin de comparer les estimations respectives de l'efficacité des vaccins. Le taux annuel moyen d'hospitalisation a diminué avec le temps, passant de 27,9 pour 100 000 habitants en 1996 à 6,8 cas pour 100 000 en 2003. L'efficacité estimative du vaccin s'établissait à 79 % pour le vaccin à cellules entières contre 92 % pour le vaccin *acellulaire contre la coqueluche*. En 1996-1997, seuls les vaccins DCT étaient utilisés, en 1998 et en 1999, les deux types de vaccins (DCT et DCaT) étaient employés et entre 2000 et 2003 seuls les vaccins *acellulaires* étaient administrés (des vaccins à 2 ou 3 antigènes coquelucheux ont été utilisés dans ce pays).

Les résultats d'études semblent indiquer que les vaccins *acellulaires contre la coqueluche* actuellement employés prévenaient plus efficacement l'hospitalisation (*Tetravac<sup>MD</sup>*, *Infanrix<sup>MC</sup>*, *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*) chez les enfants de 0 à 24 mois.

La Suède, pays qui a retiré le vaccin à cellules entières du calendrier de vaccination des enfants en 1980 et a introduit les vaccins *DCaT* en 1996, a fait état d'une importante baisse de l'incidence de la coqueluche au cours de la dernière décennie. Plusieurs études portant sur les vaccins anticoquelucheux ont été effectuées depuis 1986 en Suède. Des cohortes de nourrissons (de 6 442 à 20 240 nourrissons par cohorte de vaccinés) ont reçu différents vaccins acellulaires. Les résultats ont montré que les vaccins *acellulaires contre la coqueluche* sont efficaces à partir de la deuxième dose (si elle est administrée à l'âge de 3 et 5 mois) et que la troisième dose était associée à une réduction importante de l'incidence de la maladie. L'effet était plus marqué durant la première année suivant la vaccination, mais semblait demeurer assez stable pendant 4 à 5 ans après la fin de la série vaccinale. Ces observations concordent avec les expériences vécues en Italie et en Allemagne<sup>56</sup>. Chose intéressante, on a observé une tendance non significative à la hausse des échecs vaccinaux chez les personnes qui avaient reçu le DCa5T que chez celles qui avaient reçu le *DCT* et le *DCa3T*. Cette observation préliminaire incite à effectuer un suivi pour détecter les différences potentielles dans la protection à long terme qui peuvent ne pas concorder avec les résultats touchant l'efficacité observée à court terme. Les résultats obtenus confirment en partie cependant la non-corrélation entre le nombre d'antigènes coquelucheux dans le vaccin et la protection contre la maladie.

En général, les infections à *B. pertussis* chez les adolescents et les adultes sont préoccupantes car ceux-ci constituent la principale source de transmission de *B. pertussis* aux jeunes nourrissons non protégés. De nombreuses études sur des vaccins combinés contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin *acellulaire contre la coqueluche* et destinés expressément aux adolescents et aux

adultes ont été effectuées et ont démontré que ces vaccins étaient très bien tolérés et fortement immunogènes.

Comme il existe maintenant deux produits de ce type, des doses de rappel ont commencé à être administrées aux adolescents au Canada, en Autriche, en Australie, en France, en Allemagne et aux É.-U., et bien d'autres pays songent actuellement à une expansion similaire de leurs programmes d'immunisation. Le CCNI recommande que tous les adultes canadiens reçoivent une dose du vaccin acellulaire contre la coqueluche. En outre, l'immunisation universelle des adultes (Autriche, tous les 10 ans) ou l'administration ciblée du vaccin dans des groupes à risque élevé (p. ex. parents de nouveau-nés et d'autres personnes qui prennent soin des enfants; Allemagne) a été recommandée dans divers pays. Si l'on devait recommander l'administration régulière pendant toute la vie de doses de rappel contre la coqueluche et que cette recommandation était universellement appliquée, on croit que la morbidité associée à la coqueluche et la dissémination de l'infection chez les nourrissons pourraient être considérablement réduites et il est possible que la circulation de *B. pertussis* puisse être éliminée<sup>40</sup>. Il n'existe cependant aucune donnée scientifique fiable concernant la fréquence et le nombre de doses de rappel nécessaires pour éliminer *B. pertussis*.

L'incidence de la coqueluche a atteint de bas niveaux au Canada après l'introduction du *dCaT* (*Adace*<sup>MD</sup>), qui a été approuvé au Canada en 1999. En date de septembre 2004, toutes les provinces et tous les territoires canadiens avaient implanté des programmes universels d'administration du vaccin acellulaire aux adolescents. Cette baisse de l'incidence est probablement due à l'introduction de la vaccination systématique des enfants au moyen des vaccins *acellulaires contre la coqueluche*, *Pentace*<sup>MD</sup> et *Quadrace*<sup>MD</sup>, en 1998 et l'ajout d'*Adace*<sup>MD</sup> pour les personnes de 14 à 16 ans. Bien que des éclosions de coqueluche soient survenues, elles touchaient principalement des adolescents et des adultes qui n'avaient pas encore reçu une dose de rappel de *dCaT* et qui auraient reçu uniquement le vaccin à cellules entières durant leur enfance. Les bienfaits cumulatifs des programmes d'administration de vaccins combinés contenant le vaccin *acellulaire contre la coqueluche* chez les enfants et de la vaccination systématique des adolescents et des adultes au moyen du *dCaT* deviendront peut-être plus évidents à mesure que d'autres cohortes d'âge seront immunisées. L'utilisation du *dCaT* chez les adultes peut toutefois contribuer à étendre plus rapidement l'immunité dans la population<sup>72, 73</sup>.

## 8. Effet du vaccin sur la transmission de micro-organismes spécifiques et apparentés (c.-à-d. réduction du taux de portage, remplacement)

Dans de nombreuses études, on a démontré que les composants antidiphtériques, antitétaniques, anti-poliomyélite de sérotypes 1, 2 et 3 et anti-hépatite B influent de façon considérable sur la transmission de la maladie et en bout de ligne sur le taux de portage, indépendamment du vaccin utilisé.

### *Coqueluche*

Dans le cas des vaccins contre la coqueluche, le nombre de composants vaccinaux n'influe pas nécessairement sur l'efficacité avec laquelle ils peuvent prévenir la transmission de la maladie<sup>5</sup>. Toutefois, des différences historiquement importantes dans l'efficacité du vaccin ont été signalées. Au Canada, le programme récent d'administration du *dCaT* aux adolescents devrait freiner l'augmentation de l'incidence de la coqueluche<sup>61</sup> et réduire le risque de transmission aux nourrissons non immunisés ou partiellement immunisés.

L'analyse génétique et antigénique des isolats de *B. pertussis* récupérés chez des cas cliniques en Ontario, avant et après l'introduction des vaccins *acellulaires contre la coqueluche*, a mis en évidence une variation génétique temporelle chez les isolats, ce qui concorde avec l'opinion actuelle selon laquelle *B. pertussis* évolue avec le temps. Aucun type antigénique ou génétique spécifique n'a cependant été détecté dans les isolats prélevés après l'introduction des vaccins *acellulaires contre la coqueluche*<sup>5, 66, 59</sup>. Plusieurs autres études ont essayé de vérifier le remplacement possible du *B. pertussis* en circulation et toutes sauf une ont conclu qu'il n'existe aucune donnée à l'appui d'un tel remplacement.

### *Hib*

La vaccination contre Hib est un des principaux facteurs qui a contribué à réduire le portage nasopharyngé<sup>74</sup>. La vaccination à grande échelle contre le type b n'a pas encore causé de problèmes de remplacement du sérotype. Les souches isolées chez les enfants vaccinés ne sont pas différentes de celles récupérées chez les enfants non vaccinés (Landarverde M et coll., 1999).

Comme nous l'avons vu précédemment, une augmentation de l'incidence de Hib chez des enfants britanniques a été associée à l'usage répandu du vaccin combiné *DCaT-Hib*<sup>35</sup> sans dose de rappel. Une étude effectuée récemment au R.-U. (Johnson NG et coll., 2006) a mesuré la concentration et l'avidité des anticorps anti-polyribosyl ribitol phosphate avant et après une dose de rappel contre Hib chez des enfants de 2 à 4 ans qui avaient reçu 3 doses du *DCT-Hib* (soit *DCT-Hib* ou *DCaT-Hib*) durant leur première année de vie ainsi que le portage pharyngé de Hib. Les titres d'anticorps avant la vaccination et les indices d'avidité après la vaccination étaient faibles (CMG 0,46 µg/mL, intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,36-0,58; indice d'avidité moyen géométrique 0,16, IC à

95 % 0,14-0,18) et étaient inversement proportionnels au nombre de doses antérieures de *DCaT-Hib* ( $p = 0,02$  et  $p < 0,001$ , respectivement). Parmi les participants à l'étude, 2,1 % étaient porteurs de Hib (IC à 95 % 0,7 %-6,0 %). De l'avis des auteurs, ces données militent en faveur d'une association entre les vaccins combinés *DCaT-Hib* et la maladie clinique à Hib par suite d'un effet sur la concentration et l'avidité des anticorps (Johnson NG et coll., 2006). Il convient de noter que le calendrier de vaccination au R.-U. prévoyait une dose à 2, 3 et 4 mois sans dose de rappel durant la deuxième année de vie. Dans la plupart des études examinées, l'administration de doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois produisait des CMG d'anticorps anti-PRP plus élevées que le calendrier comprimé, peu importe le vaccin utilisé. Ainsi, on ne devrait pas extrapoler les résultats de l'expérience au R.-U. à d'autres pays.

## 9. Efficacité à court et à long terme dans la population (c.-à-d. impact sur la réduction du fardeau de la maladie, notamment immunité collective).

On a fait état d'une efficacité importante à court et à moyen terme d'au moins 3 des 4 vaccins qui nous intéressent, sauf le nouveau vaccin *Pediacel*<sup>MD</sup> 54, 75 . Compte tenu de la très grande similarité entre *Pediacel*<sup>MD</sup> et *Pentace*<sup>MD</sup>, on peut s'attendre à ce qu'ils aient la même efficacité.

Il est probable que la plus faible efficacité signalée des vaccins combinés dans certains pays soit due en bonne partie au calendrier et non au type de vaccin utilisé. Les scientifiques s'interrogent également sur l'importance clinique de l'immunogénicité plus faible du composant anti-Hib lorsqu'il est administré en association avec un vaccin *DCaT*. Les données existantes d'études sur le terrain ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence lorsque les vaccins étaient administrés conformément à la notice du fabricant. Une étude récente, menée au R.-U. (Berrington JE, 2006), fait ressortir que l'administration d'une ou plusieurs doses du vaccin *acellulaire* était associée à des titres d'anticorps anti-PRP plus faibles et qu'une relation dose-effet était observée. Une réponse adéquate à la quatrième dose (> 93 %) a toutefois été obtenue, peu importe le type de composants anticoquelucheux du vaccin administré durant la première année de vie. La baisse observée de l'incidence de Hib au R.-U. après la réintroduction d'une quatrième dose du vaccin et d'une campagne de rattrapage montre que la principale cause du retour en force de Hib précédemment dans ce pays était l'emploi d'un calendrier inadéquat.

L'implantation de *Pentace*<sup>MD</sup> au Canada et d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-VPI/Hib et d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-hexa en Europe n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence d'une des maladies ciblées par rapport à l'utilisation d'un vaccin à composant unique. La diminution de l'immunité et l'importance des titres contre différents types d'antigènes de la coqueluche et de Hib continuera probablement de faire l'objet de discussions chez les scientifiques et les intervenants en santé publique pendant encore plusieurs années, jusqu'à ce qu'on dispose de données à long terme sur l'efficacité. L'importance clinique de cette observation demeure cependant obscure.

## 10. Innocuité : fréquence et gravité des effets secondaires, contre-indications, précautions

Dans plusieurs études, on a examiné l'innocuité des vaccins *pentavalents* et *hexavalents* contenant le *DCaT* qui ont été approuvés au Canada. Le tableau 7 présente le taux de rapports sollicités de réactions générales après toute dose de *Pentace*<sup>MD</sup>, de *Pediacel*<sup>MD</sup>, d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-VPI/Hib et d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-hexa qui ont été publiés dans des revues dotées de comités de lecture.

Le taux de rapports sollicités de réactions locales après une dose de *Pediacel*<sup>MD</sup>, d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*VPI/Hib* et d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* est présenté au tableau 8 .

On trouvera aux tableaux 9 et 10 des résultats sommaires/comparaisons selon le fabricant du vaccin pour *Pentacel*<sup>MD</sup>/*Pediacel*<sup>MD</sup> et *Infanrix*<sup>MC</sup>.

**Tableau 7. Incidence des réactions générales sollicitées après toute dose de Pentacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), de Pediacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), d'Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib (GSK) et d'Infanrix<sup>MC</sup>-hexa (GSK)**

Vaccin/ référence	Calendrier vaccinal	Doses de vaccin	Fièvre (%)		Agitation/ Pleurs inhabituels (%)	Diminution de l'appétit (%)	Somno- lence (%)	Irritabilité (%)
			≥ 38 °C	≥ 39,5 °C				
<b>Primovac- cination</b>								
<b>Pentacel;</b> Halperin S, 2002, Canada	Âge de 2, 4, 6 mois	527	9,7	n.d.	39,0	16,3	n.d.	n.d.
<b>Pediacel;</b> Kitchin N, 2006, R.-U.	Âge de 2, 3, 4 mois	361	0,6 (11,6 % > 37,5 °C)	0,0	48,5	25,8	22,7	n.d.
<b>Pediacel Lin</b> TY, 2005, Taiwan	Âge de 2, 4, 6 mois	300	7	0,0	18,7	23,3	12,3	14,3
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	324	27,0	2,5*	n.d.	9,3	22,5	23,5
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël	Âge de 2, 4, 6 mois	286	22	1,4	28	15	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Aristegui J, 2003, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	345	12,2	0,3	32,8	21,4	29,0	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	359- 368	22	2,5*	n.d.	13	22,7	27,1
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	494	23,4	0,2	n.d.	17,6	34,1	28,8
<b>Infanrix- hexa;</b> Schmitt HJ,	Âge de 2, 3, 4 mois	537	17,7	0,4	22,8	n.d.	22,8	19,2

Vaccin/ référence	Calendrier vaccinal	Doses de vaccin	Fièvre (%)		Agitation/ Pleurs inhabituels (%)	Diminution de l'appétit (%)	Somno- lence (%)	Irritabilité (%)
			≥ 38 °C	≥ 39,5 °C				
2000, Allemagne								
<b>Infanrix- hexa;</b> Zepp F, 2004, Allemagne	Âge de 3, 4, 5 mois	1665	23	0,5	31	19	39	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Aristegui J, 2003, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	360	21,1	0,0	39,7	25,3	27,5	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Tejedor JC, 2004, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	705	16,2	0,3	n.d.	20,6	24,1	31,6
<b>Infanrix- hexa;</b> Omenaca F, 2005, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	828	12,0	0,0	17,4	14,5	19,2	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann I, 2006, Allemagne	Âge de 2, 4, 6 mois	673	4,8 (> 38,5 °C)	0,0	n.d.	0,6	0,9	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Gabutti G, 2004, Italie et Allemagne	Âge de 3, 5, 11 mois	531	29,3	0,9	n.d.	18,1	25,8	29,8
<b>Infanrix- hexa;</b> Avdicova M, 2002, Slovaquie	Âge de 3, 5, 11 mois	464	11,0	0,2	14,4	n.d.	n.d.	17,5
<b>Rappel</b>								
<b>Pentacel;</b> Halperin SA, 2006, Canada	Âge de 15-20 mois	642	11,0	1,0	63	43	13,8	n.d.
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Halperin SA, 2006, Canada	Âge de 15-20 mois	648	12,0	0,0	63	40	7,4	n.d.

Vaccin/ référence	Calendrier vaccinal	Doses de vaccin	Fièvre (%)		Agitation/ Pleurs inhabituels (%)	Diminution de l'appétit (%)	Somno- lence (%)	Irritabilité (%)
			≥ 38 °C	≥ 39,5 °C				
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Rappel Âge de 11-15 mois	81	46,9	8,9*	n.d.	13,6	19,8	29,6
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël	Rappel Âge de 12 mois	92	16	2,2	25	15	n.d.	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne	Âge de 11-14 mois	121	38,8	1,7	24,8	n.d.	31,4	31,4
<b>Infanrix- hexa;</b> Saenger R, 2005, Allemagne <sup>76</sup>	Âge de 12-24 mois	221	40,7	5,4	39,8	26,7	33,0	n.d.
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne	12-15	108- 110	33,6	2,7	n.d.	16,7	10,5	19,1
<b>Infanrix- hexa;</b> Saenger R, 2005, Allemagne <sup>76</sup>	Âge de 12-24 mois	685	42,2	3,6	34,7	28,5	33,7	n.d.

\*39,1 °C

**Tableau 8. Incidence des réactions locales sollicitées après toute dose de Pentacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), de Pediacel<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), d'Infanrix<sup>MC</sup>-VPI/Hib (GSK) et d'Infanrix<sup>MC</sup>-hexa (GSK)**

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Doses de vaccin	Douleur/ sensibilité (%)		Érythème (%)		Œdème (%)	
			Tout type	Sévère	Tout type	Sévère	Tout type	Sévère
<b>Pentacel;</b> Scheifele D, 2006, Canada	Âge de 2, 4, 6 mois	369	23,7	n.d.	23,8	0,5	28,3	0,3
<b>Pentacel;</b> Halperin S, 2002, Canada	Âge de 2, 4, 6 mois	527	8,3	0,0	16,3	1,0	18,0	0,7
<b>Pediacel;</b> Kitchin N, 2006, R.-U.	Âge de 2, 3, 4 mois	361	18,0	1,4	37,9	4,4	24,7	4,4
<b>Pediacel</b> Lin TY, 2005, Taiwan	Âge de 2, 4, 6 mois	300	6,7	0,3	14,7	0,3	10,7	0,0
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	324	7,3	2,2	14,0	0,3	5,7	0,3
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Aristegui J, 2003, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	345	16,8	1,2	20,9	0,3	15,1	0,9
<b>Infanrix- IPV/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël	Âge de 2, 4, 6 mois	286	15	0	9	1,7	9	2,4
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	359-368	16,5	1,4	27,8	2,2	10,3	2,2

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Doses de vaccin	Douleur/ sensibilité (%)		Érythème (%)		Œdème (%)	
			Tout type	Sévère	Tout type	Sévère	Tout type	Sévère
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	494	14,3	0,6	33,2	1,8	18,0	2,6
<b>Infanrix- hexa;</b> Schmitt HJ, 2000, Allemagne	Âge de 2, 3, 4 mois	537	24	1,1	43	3,9	36,9	5,6
<b>Infanrix- hexa;</b> Zepp F, 2004, Allemagne	Âge de 3, 4, 5 mois	1665	19	1,0	43	2,0	26	2,6
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann I, 2006, Allemagne	Âge de 2, 4, 6 mois	647	n.d.	0,9	n.d.	3,9	n.d.	6,1
<b>Infanrix- hexa;</b> Omenaca F, 2005, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	828	17,8	0,0	13,0	0,0	12,7	1,4
<b>Infanrix- hexa;</b> Tejedor JC, 2004, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	705	19,4	0,9	33	4,0	23,4	4,3
<b>Infanrix- hexa;</b> Aristegui J, 2003, Espagne	Âge de 2, 4, 6 mois	359	22,6	2,5	30,4	1,1	22,6	1,4
<b>Infanrix- hexa;</b> Gabutti G, 2004, Italie et Allemagne	Âge de 3, 5, 11 mois	531	18,7	1,6	26,4	3,8	22,4	4,1
<b>Infanrix- hexa;</b> Avdicova	Âge de 3, 5, 11 mois	464	19,2	0,4	31,9	3,0	17,5	3,2

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Doses de vaccin	Douleur/ sensibilité (%)		Érythème (%)		Œdème (%)	
			Tout type	Sévère	Tout type	Sévère	Tout type	Sévère
M, 2002, Slovaquie								
<b>Rappel</b>								
<b>Pentacel;</b> Halperin SA, 2006, Canada	Âge de 15-20 mois	642	52,1	6,9	11,5	3,0	27	2,0
<b>Infanrix- VPI/Hib;</b> Halperin SA, 2006, Canada	Âge de 15-20 mois	648	39,4	1,4	5,6	1,0	28	1,0
<b>Infanrix- VPI/Hib;</b> Saenger R, 2005, Allemagne	Âge de 12-24 mois	221	29,4	4,5	43,4	10,9	27,1	11,8*
<b>Infanrix- VPI/Hib;</b> Schmitt HJ, 2003, Allemagne	Âge de 11-15 mois	91	21,1	8,9	28,6	5,5	12,1	4,4*
<b>Infanrix- VPI/Hib;</b> Dagan R, 1997, Israël	Âge de 12 mois	92	9	1,1	15	5,4	15	1,1
<b>Infanrix- hexa;</b> Knuf M, 2006, Allemagne	Âge de 12-15 mois	108-110	23,9	1,1	37,6	10,1	17,6	3,7
<b>Infanrix- hexa;</b> Tichmann- Schuman, 2005, Allemagne	Âge de 11-14 mois	121	22,3	1,7	38,0	2,5	29,8	2,5
<b>Infanrix- hexa;</b>	Âge de	685	31,2	6,4	48,2	8,8	30,7	8,6*

Vaccin/ référence	Calen- drier vaccinal	Doses de vaccin	Douleur/ sensibilité (%)		Érythème (%)		Œdème (%)	
			Tout type	Sévère	Tout type	Sévère	Tout type	Sévère
Saenger R, 2005, Allemagne	12-24 mois							

\* > 20 mm

**Tableau 9. Incidence des réactions générales et locales selon le fabricant du vaccin/série primaire :**

<b>Incidence des réactions générales</b>	<b>Pentacel-Pediacel</b> <b>3 études</b> <sup>8, 9, 11</sup>	<b>Infanrix</b> <b>13 études</b> <sup>12-24</sup>
Fièvre > 38 °C	0,6 %-10,3 %	11,0 %-29,3 %
Fièvre > 39 °C ou > 39,5 °C	0,0 %-1,2 %	0,0 %-1,4 %
Agitation/Pleurs inhabituels	18,7 %-48,5 %	14,4 %-39,7 %
Diminution de l'appétit	16,3 %-25,8 %	0,6 %-25,3 %
Somnolence	12,3 %-22,7 %	0,9 %-39 %
Irritabilité	14,3 %	17,5 %-31,6 %
<b>Incidence des réactions locales</b>	<b>4 études</b> <sup>6, 8, 9, 11</sup>	<b>13 études</b> <sup>12-24</sup>
<b>Douleur</b>		
- Tout type	8,3 %-23,7 %	7,3 %-24,0 %
- Importante	0,0 %-1,4 %	0,0 %-2,5 %
<b>Érythème</b>		
- Tout type	14,7 %-37,9 %	9,0 %-43,0 %
- Sévère	0,3 %-4,4 %	0,0 %-4,0 %
<b>Edème</b>		
- Tout type	10,7 %-28,3 %	5,7 %-36,9 %
- Sévère	0,0 %-4,4 %	0,3 %-6,1 %

***Vaccins Pentacel<sup>MD</sup> -Pediacel<sup>MD</sup>***

On a observé une plus faible incidence de la fièvre mais une plus forte incidence des pleurs inhabituels dans l'étude lorsqu'on administrait les vaccins à l'âge de 2, 3 et 4 mois plutôt qu'à l'âge de 2, 4 et 6 mois.

Une plus forte incidence des réactions locales importantes a été signalée dans l'étude lorsque les vaccins étaient administrés à l'âge de 2, 3 et 4 mois plutôt qu'à l'âge de 2, 4 et 6 mois.

***Vaccins Infanrix<sup>MC</sup>***

Une plus forte incidence de la fièvre a été relevée dans les études où les vaccins ont été administrés soit à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou à l'âge de 3, 5 et 11 mois plutôt qu'à l'âge de 2, 4 et 6 mois.

### *Pentacel*<sup>MD</sup> et *Pediacel*<sup>MD</sup> par rapport à *Infanrix*<sup>MC</sup>-VPI-Hib et *Infanrix*<sup>MC</sup>-hexa

Il n'existe aucune étude comparative. Seulement trois études ont été effectuées sur la famille *Pentacel*<sup>MD</sup>-*Pediacel*<sup>MD</sup>. La seule différence potentielle entre les deux familles de vaccins était la plus forte incidence d'une fièvre  $\geq 38$  °C dans le cas des vaccins *Infanrix*<sup>MC</sup>. Toutefois, cette plus forte incidence a été relevée dans des études où les vaccins ont été administrés à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 3, 5 et 11 mois.

#### Vaccination de rappel :

**Tableau 10. Incidence des réactions générales et locales selon le fabricant du vaccin/vaccination de rappel :**

Incidence des réactions générales	<i>Pentacel</i> <sup>MD</sup>	<i>Infanrix</i> <sup>MC</sup>
	1 étude <sup>25</sup>	7 études <sup>12, 14, 16, 22-25</sup>
Fièvre > 38 °C	11 %	12 %-46,9 %
Fièvre > 39,5 °C	1,0 %	0,0 %-5,4 %
Agitation/Pleurs inhabituels	63 %	24,8 %-63,0 %
Diminution de l'appétit	43 %	13,6 %-40,0 %
Somnolence	13,8 %	7,4 %-33,7 %
Irritabilité	n.d.	19,1 %-31,4 %
Incidence des réactions locales	1 étude <sup>25</sup>	7 études <sup>12, 14, 16, 22-25</sup>
Douleur		
- Tout type	52,1 %	9,0 %-39,4 %
- Sévère	6,9 %	1,1 %-8,9 %
Érythème		
- Tout type	11,5 %	5,6 %-48,2 %
- Important	3,0 %	1,0 %-10,9 %
Œdème		
- Tout type	27,0 %	12,1 %-30,7 %
- Sévère	2,0 %	1,0 %-3,7 %

On a observé une tendance à la hausse de l'incidence des réactions générales et locales après les doses de rappel comparativement à leur incidence après les doses de la série primaire.

L'incidence de la fièvre  $\geq 38$  °C était plus forte dans les études sur *Infanrix*<sup>MC</sup> que dans l'étude sur *Pentacel*<sup>MD</sup> et, vice versa, l'incidence de la douleur était plus élevée chez les personnes qui avaient reçu *Pentacel*<sup>MD</sup> que chez celles qui avaient reçu *Infanrix*<sup>MC</sup>.

Il convient de mentionner que seulement une étude sur les doses de rappel de *Pentacel*<sup>MD</sup> a été retracée contre sept études sur *Infanrix*<sup>MC</sup>; de sorte qu'aucune conclusion ne peut être tirée de ces comparaisons.

#### 11. Interaction potentielle avec d'autres vaccins

Dans de nombreux pays, les vaccins combinés *DCaT* sont administrés en même temps que le vaccin conjugué contre le pneumocoque et/ou le vaccin conjugué contre le méningocoque et/ou le vaccin contre l'hépatite B. L'interaction potentielle du vaccin *pentavalent* et *hexavalent* contenant le *DCaT* avec les trois vaccins susmentionnés a été étudiée dans le cadre de plusieurs essais cliniques (tableau 11).

**Tableau 11. Immunogénicité des vaccins pentavalents et hexavalents lorsqu'ils sont administrés en même temps que les vaccins contre le pneumocoque ou le pneumocoque et l'hépatite B, ou sont administrés séparément**

Anticorps	Taux de SP/ RV (%)		CMG/TMG	
	Co-administrés	Administrés séparément	Co-administrés	Administrés séparément
Schmitt H.J, 2003, Allemagne, Infanrix-VPI/Hib coadministré à l'âge de 2, 3, 4 mois et entre 11-15 mois avec Prevnar; ou Prevnar administré séparément à l'âge de 6, 7, 8 mois et entre 11-15 mois	N = 83	N = 75	N = 83/61*	N = 75/48*
Antidiphtériques ≥ 0,1 UI/mL	99	97	1,15/3,95 <sup>¶</sup>	0,61/3,35
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	3,79/8,11	4,44/9,69
Anti-polio 1	100	100	242/NA	289/NA
Anti-polio 2	100	100	234/NA	282/NA
Anti-polio 3	100	100	558/NA	682/NA
Ant-PRP			1,68/16,2	1,94/18,2
≥ 0,15 µg/mL	99	96		
≥ 1,0 µg/mL	66	67		
Anti-AC	84	92	37,8/57,4	44,3/68,7
Anti-FHA	69	77	60,6/219	67,5/256
Anti-PRN	80	96	139/387	236/526 <sup>¶</sup>
Tichmann-Schumann I, 2004, Allemagne, Infanrix-hexa coadministré à l'âge de 2, 3, 4 mois et entre 12-23 mois avec Prevnar; ou Infanrix-hexa administré séparément	N = 141/128*	N = 138/114*	N = 141/128*	N = 138/114*
Antidiphtériques ≥ 0,1 UI/mL	100/100	100/100	2,34*/8,46	1,43/6,91
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100/100	100/100	1,39/4,80	1,71/6,81
Anti-polio 1	100/100	100/100	255/1371	262/1977
Anti-polio 2	99,3/100	98,4/100	141/1430	165/2136
Anti-polio 3	100/100	99,2/100	561/2427	581/3697
Anti-PRP			1,59/35,6	2,27/47,66
≥ 0,15 µg/mL	93,6/100	95,7/100		
≥ 1,0 µg/mL	57,4/96,8	75,4/99,1		
Anti-AC	98,6/100	98,2/98,2	44,3/73,4	51,7/100
Anti-FHA	94,8/96,8	97,8/98,2	141/459	142/521
Anti-PRN	95,0/98,4	97,8/99,1	119/344	150/504

Anticorps	Taux de SP/ RV (%)		CMG/TMG	
	Co-administrés	Administrés séparément	Co-administrés	Administrés séparément
Anti-HBs	97,9/96,8	97,8-99,1	378/3809	462/5754
Knuf M, 2006, Allemagne, Infanrix-hexa administré à l'âge de 2, 3, 4 mois et entre 12-15 mois en même temps que Prevnar; ou Infanrix-hexa seul + Prevnar à l'âge de 5, 6, 7 mois et entre 12-16 mois	N = 115/106*	N = 111/106*	N = 115/106*	N = 111/106*
Antidiphtériques ≥ 0,1 UI/mL	100/100	99,1/100	0,15/7,41	0,09/5,78
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100/100	100/100	2,70/8,09	3,57/8,97
Anti-polio 1	100/100	100/100	198/870	299/1153
Anti-polio 2	99,3/100	98,4/100	207/1439	325/1783
Anti-polio 3	100/100	99,2/100	782/2201	927/2276
Anti-PRP			1,16/11,4	1,16/13,2
≥ 0,15 µg/mL	93,9/100	91,0/100		
≥ 1,0 µg/mL	58,3/95,2	60,4/94,3		
Anti-AC <sup>†</sup>	92,1/78,6	89,2/78,9	46,5/71,3	52,9/77,9
Anti-FHA <sup>†</sup>	71,9/84,8	74,8/77,9	75,6/165,6	86,6/171
Anti-PRN <sup>†</sup>	86,7/94,3	91,8/95,2	193,8/542	244/664
Anti-HBs	96,4/99,0	99,1/100	405/4523	439/6539
Scheifele W.D, 2006, Canada, Pentacel et Recombivax-HB (5µg) administrés en même temps que Prevnar à l'âge de 2, 4, 6 mois ou Prevnar administré séquentiellement à l'âge de 3, 5 et 7 mois <sup>‡</sup>	Pour tous les groupes N = 124-126			
Antidiphtériques ≥ 0.1 UI/mL	100	100	2,55	5,64*
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	1,3	0,94
Anti-polio 1	83,8	85,0	35,8	40,8
Anti-polio 2	87,4	92,5	62,4	54,9
Anti-polio 3	85,6	91,7	61,3	77,4
Anti-PRP			1,11	0,64*
≥ 0,15 µg/mL	84,3	77,7		
≥ 1,0 µg/mL	59,5*	43,0		
Anti-AC <sup>†</sup>	74,2	80,2	29,5	26,0

Anticorps	Taux de SP/ RV (%)		CMG/TMG	
	Co-administrés	Administrés séparément	Co-administrés	Administrés séparément
Anti-FHA <sup>†</sup>	64,2	57,0	39,3	40,9
Anti-PRN <sup>†</sup>	77,5	77,7	28,3	23,3
Anti-HBs	87,2	91,7	75,3	169*

\* après la troisième dose/après la quatrième dose; <sup>¶</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>†</sup> augmentation par un facteur de  $> 4$ ;  
<sup>‡</sup> dans cette étude, certains échantillons de sang ont été prélevés 8 semaines après la troisième dose, ce qui peut expliquer les taux de séroprotection et les CMG plus faibles qui ont été observés par rapport à ceux d'autres études.

Schmitt et coll.<sup>12</sup> ont comparé l'administration concomitante d'*Infanrix<sup>MC</sup>-VPI-Hib* et de *Prevnar<sup>MD</sup>* à l'âge de 2, 3, 4 mois et entre 11-15 mois avec le vaccin *Infanrix<sup>MC</sup>-VPI-Hib* au même âge en plus d'une « vaccination de rattrapage » avec *Prevnar<sup>MD</sup>* à l'âge de 6, 7, 8 mois et entre 11-15 mois (groupe témoin). Les auteurs ont constaté que le vaccin conjugué induisait une réponse immunologique importante à tous les sérotypes de pneumocoque lorsqu'il était administré en association avec d'autres vaccins ou seul (*il convient de noter qu'il n'existe aucun consensus en ce qui concerne la séroprotection contre les sérotypes de pneumocoque*). Toutefois, une comparaison entre les deux groupes n'est pas pertinente vu qu'ils ont reçu la série primaire à des âges différents. Les CMG des anticorps contre les composants *DCaT-VPI-Hib* étaient comparables dans les deux groupes, sauf pour les anticorps antidiphthériques et anti-PRN. Les concentrations d'anticorps antidiphthériques étaient plus élevées dans le groupe ayant reçu en même temps plusieurs vaccins; les concentrations d'anticorps anti-PRN étaient plus élevées dans le groupe témoin.

Un plus fort pourcentage de nourrissons dans le groupe ayant reçu simultanément deux vaccins que dans le groupe témoin ont présenté une somnolence, une fièvre accrue et ont utilisé des médicaments antipyrétiques après la première dose. La fréquence de toutes les autres réactions générales après chaque dose de la série primaire était similaire dans les deux groupes. Après la dose de rappel, les enfants ont présenté plus souvent une fièvre  $> 39^{\circ}\text{C}$  (administration simultanée 8,3 %, groupe témoin : 8,9 %) qu'après les doses 2 et 3. La principale conclusion de l'auteur est que le vaccin *Prevnar<sup>MD</sup>* est sûr, bien toléré et très immunogène lorsqu'il est administré en même temps qu'un vaccin *Infanrix<sup>MC</sup>* à cinq composants et qu'il n'y avait aucune interaction d'intérêt clinique.

Dans l'étude de Tichmann-Schumann et coll.<sup>17</sup>, l'immunogénicité et l'innocuité d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* et de *Prevnar<sup>MD</sup>* coadministrés à l'âge de 2, 3 et 4 mois et entre 12-23 mois a été comparée avec celle d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* administré seul. L'analyse d'immunogénicité a donné des résultats similaires dans les deux groupes. Des critères préétablis pour la non-infériorité ont été respectés pour tous les antigènes.

Tous les vaccinés dans les deux groupes qui étaient séronégatifs pour les anticorps anticoagulants avant la vaccination ont répondu à la vaccination. L'administration concomitante de *Prevnar*<sup>MD</sup> a produit des CMG d'anticorps *antidiphthériques* plus élevées que l'administration séparée d'*Infanrix*<sup>MC</sup> (2,34 c. 1,42 UI/mL,  $p < 0,05$ ). Les CMG/TMG d'anticorps contre les autres antigènes communs étaient similaires après la série primaire dans les deux groupes. Dans le groupe recevant en même temps plus d'un vaccin, 97,2 à 100 % des vaccinés ont présenté un titre d'anticorps IgG après la 3<sup>e</sup> dose de  $\geq 0,05$  µg/mL contre chacun des 7 sérotypes de pneumocoque. Avant la dose de rappel de *Prevnar*<sup>MD</sup>, les titres d'anticorps étaient similaires dans les deux groupes.

La quatrième dose a induit une réponse anamnestic vigoureuse avec des taux de séroprotection/séropositivité à l'égard de tous les antigènes qui variaient entre 96,8 et 100 % dans les 2 groupes. Tous les sujets dans les 2 groupes ont présenté des concentrations d'anticorps anti-PRP de  $\geq 0,15$  µg/mL et au moins 96,8 % d'entre eux avaient des concentrations d'anticorps anti-PRP de  $\geq 1,0$  µg/mL. La dose de rappel du vaccin *Prevnar*<sup>MD</sup> administrée en même temps a entraîné une augmentation par un facteur d'au moins 5 de la CMG d'anticorps contre les 7 sérotypes de pneumocoque.

Une réactogénicité locale plus forte a été observée pour toutes les doses après l'administration concomitante d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* et de *Prevnar*<sup>MD</sup> comparativement à l'administration exclusive d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa*. Ces différences n'ont cependant atteint une signification statistique que pour l'œdème après la première dose et pour la douleur au point d'injection ou tout érythème local et un érythème de  $> 20$  mm après la dose de rappel ( $p < 0,05$ ). Les auteurs mentionnent que les réactions au point d'injection étaient aussi fréquentes après le vaccin *Prevnar*<sup>MD</sup> qu'après *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* et présentent uniquement l'incidence cumulative des réactions locales à *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* + *Prevnar*<sup>MD</sup>. Le nombre de doses primaires qui ont été suivies de symptômes locaux d'intensité de grade 3 est demeuré faible (0,6-11,6 %). En général, les symptômes locaux sollicités étaient plus souvent signalés après la dose de rappel.

L'administration concomitante des vaccins a entraîné une augmentation générale de l'incidence des symptômes généraux sollicités comparé à l'administration séparée du vaccin *hexavalent*. La plus importante augmentation a été observée dans le cas de la fièvre ( $p < 0,05$ ). L'augmentation de l'incidence de la fièvre de  $> 39$  °C n'était pas statistiquement significative. Les symptômes non sollicités qui ont été signalés après chaque dose durant la période de suivi de 31 jours étaient ceux habituellement observés dans la population pédiatrique et leur fréquence était similaire dans les 2 groupes étudiés. Aucun des 8 événements indésirables graves n'était, selon le chercheur, lié à la vaccination. La principale conclusion de l'auteur était que vu l'efficacité et l'innocuité de l'administration concomitante

d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* et de *Prevnar<sup>MD</sup>*, il était possible de vacciner les enfants contre 7 maladies infantiles importantes sans accroître le nombre de visites à la clinique.

Knuf et coll.<sup>16</sup> n'ont détecté aucune différence statistique entre les groupes de traitement en ce qui concerne le pourcentage de sujets qui obtenaient après la 3<sup>e</sup> dose les titres d'anticorps prédéfinis contre tous les antigènes vaccinaux, à l'exception de l'anatoxine diphtérique. Le pourcentage de sujets dans le groupe ayant reçu plusieurs vaccins simultanément qui ont obtenu des titres d'anticorps antidiphtériques de  $\geq 0,1$  UI/mL était significativement plus élevé que dans le groupe témoin (59 % c. 40 %,  $p = 0,004$ ). Une augmentation statistiquement significative a été relevée dans les CMG d'anticorps contre les sept sérotypes d'antigènes inclus dans *Prevnar<sup>MD</sup>*. Après la 3<sup>e</sup> dose, 98,3 % (sérotypes 9V et 23F) à 100 % (sérotypes 4, 6B, 14, 18C et 19F) des sujets ont obtenu des titres d'anticorps antipneumococciques de  $\geq 0,15$  µg/mL, et de 92,1 à 99,1 % des sujets ont obtenu des concentrations de  $\geq 0,5$  µg/mL après la dose de rappel. On n'a détecté aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les réactions locales. Le pourcentage de nourrissons présentant une réaction générale quelconque après la 1<sup>re</sup> dose était significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu *Prevnar<sup>MD</sup>* en même temps que d'autres vaccins (64 %) que dans le groupe témoin (48 %), en raison principalement d'un taux plus élevé de somnolence.

On n'a observé aucune différence statistiquement significative après la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> dose, sauf une diminution de l'appétit après la 3<sup>e</sup> dose, qui était significativement plus marquée dans le groupe ayant reçu simultanément deux vaccins. Après la 4<sup>e</sup> dose, la fréquence de tout événement était plus élevée dans le groupe ayant reçu en même temps deux vaccins. La fréquence de la prise de médicaments antipyrétiques se situait entre 6,0 % et 18,9 % et était significativement plus élevée après la 2<sup>e</sup> dose et la 4<sup>e</sup> dose dans le groupe ayant reçu simultanément deux vaccins. La proportion générale de sujets ayant connu des effets secondaires durant la série primaire était similaire dans les différents groupes de vaccination. La principale conclusion de l'auteur est qu'en général, les vaccins dans les deux études étaient très immunogènes, bien tolérés et sûrs lorsqu'ils étaient administrés en même temps. *Prevnar<sup>MD</sup>* ne semblait pas exercer une influence cliniquement pertinente sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* administré simultanément.

L'étude de phase 4 de Scheifele et coll.<sup>8</sup> est un essai comparatif randomisé où les sujets ont été répartis en groupes de vaccination différents à l'insu de l'évaluateur et qui visait à comparer la vaccination concomitante et non concomitante des nourrissons. On n'a noté aucune différence statistiquement significative entre les groupes dans les réponses immunitaires à l'un ou l'autre des sept sérotypes de pneumocoque. Huit semaines après la fin de la série, les CMG était comparables d'un groupe à l'autre pour les anticorps dirigés contre les

quatre antigènes coquelucheux (FIM 2 et 3 sont présentés ensemble dans toutes les études retenues), les poliovirus de types 1-3 et l'anatoxine tétanique.

Les sujets vaccinés séquentiellement présentaient des titres d'anticorps plus élevés contre la toxine diphtérique ( $p < 0,001$ ) et contre l'antigène de surface de l'hépatite B ( $p = 0,006$ ) que les sujets qui avaient reçu les vaccins en même temps. Inversement, chez les sujets vaccinés séquentiellement, on a observé une CMG d'anticorps anti-PRP beaucoup plus faible que chez les sujets ayant reçu les vaccins en même temps ( $p = 0,008$ ). Un nombre significativement inférieur de sujets dans le groupe qui avait reçu les vaccins en même temps présentaient des titres d'anticorps anti-AgHBs  $\geq 10$  mUI/mL alors qu'un nombre beaucoup plus faible de sujets dans le groupe vacciné séquentiellement avaient des titres d'anticorps anti-PRP de  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/mL}$ . Les proportions de sujets dont les anticorps anti-PRP étaient  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  ne différaient pas significativement d'un groupe à l'autre. Les réponses générales plus faibles observées dans cette étude comparativement à bien d'autres études semblent être liées aux intervalles plus longs entre la vaccination et les prélèvements de sang (8 semaines contre 4 semaines dans d'autres études). Chez les sujets qui avaient reçu les trois vaccins en même temps, les taux d'effets secondaires importants durant les 3 jours qui ont suivi la vaccination n'étaient pas plus élevés que chez ceux qui avaient reçu uniquement les vaccins *Pentace*<sup>MD</sup> et VHB après l'une ou l'autre des trois séances de vaccination. L'administration des vaccins *Pentace*<sup>MD</sup> et VHB dans la même cuisse mais à des sites différents a produit des taux plus élevés de réactions locales que l'administration de l'un ou l'autre vaccin isolément. Les auteurs ont conclu que les vaccins *Prevnar*<sup>MD</sup> et *DCaT-VPI/Hib* étaient mutuellement comparables, ne causant aucune diminution des réponses lorsqu'ils étaient administrés en même temps. L'administration des vaccins VHB et *Pentace*<sup>MD</sup> l'un à côté de l'autre dans la même cuisse est le facteur le plus probable pouvant expliquer la diminution des réponses au VHB, faisant ressortir les incertitudes entourant les injections adjacentes et l'avantage de les éviter en ayant recours à des vaccins combinés qui incluent un composant anti-hépatite B. Il convient de noter que dans les études portant sur *Hexavac*<sup>MD</sup>, mais non sur *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa*, la même tendance à la baisse de l'immunogénicité dans le cas du vaccin contre l'hépatite B a été notée.

En résumé, aucune interaction cliniquement importante n'a été observée lorsque le *DCaT-VPI/Hib* ou *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* étaient administrés en même temps que *Prevnar*<sup>MD</sup>. Les vaccins *Pentace*<sup>MD</sup> et contre l'hépatite B peuvent entraîner une augmentation des taux de réactions locales et une diminution de l'immunogénicité du vaccin contre l'HB s'ils sont administrés dans la même cuisse simultanément plutôt que chacun séparément.

**Tableau 12. Immunogénicité des vaccins pentavalents et hexavalents lorsqu'ils sont administrés en même temps que les vaccins contre le méningocoque ou sont administrés séparément**

Anticorps	Taux de SP/RV (%)		CMG/TMG	
Halperin S.A, 2002, Canada, Pentacel administré à l'âge de 2, 4, 6 mois et entre 15-18 mois soit avec Engerix-B ou Menjugate	Pentacel + Menjugate N = 157-170	Pentacel + Engerix-B N = 168-174	Pentacel + Menjugate N = 157-170	Pentacel + Engerix-B N = 168-174
Antidiphthériques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	4,7*	1,9
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	2,4	2,5
Anti-polio 1	n.d.	n.d.	97	95
Anti-polio 2	n.d.	n.d.	98	100
Anti-polio 3	n.d.	n.d.	98	98
Anti-PRP	81	83	3,1	3,7
Anti-AC	n.d.	n.d.	23	25
Anti-FHA	n.d.	n.d.	26	31
Anti-PRN	n.d.	n.d.	31	36
Anti-Men-C bactéricide	n.d.	n.d.	232/1344 <sup>†</sup>	2/2,1
Méningocoque C par ELISA	n.d.	n.d.	10/34	0,21/0,21
Tejador J.C, 2004, Espagne, Infanrix-hexa et vaccins conjugués contre le méningocoque C (Meningitec) administrés durant la même séance à l'âge de 2, 4 et 6 mois avec Prevnar; ou vaccin conjugué contre le méningocoque C administré séparément à l'âge de 3, 5 et 7 mois	Infanrix-hexa + Men-C N = 192-228	Administration séparée du vaccin conjugué Men-C N = 195-224	Infanrix-hexa + Men-C N = 192-228	Administration séparée du vaccin conjugué Men-C N = 195-224
Antidiphthériques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	3,67	9,62*
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	2,41	1,97
Anti-polio 1	100	100	870	732
Anti-polio 2	100	99,5	635	530
Anti-polio 3	99,5	99,5	1487	1172
Anti-PRP			4,70	4,38
≥ 0,15 µg/mL	99,1	99,1		
≥ 1,0 µg/mL	85,1	81,7		

Anticorps	Taux de SP/RV (%)		CMG/TMG	
Anti-AC	100	99,1	58,8	52,2
Anti-FHA	99,1	99,5	295	245
Anti-PRN	100	100	162	161
Anti-HBs	97,8	99,1	1013	1108
Anti-Men-C			1373	2257*
> = 1/8	99,5	100		
> = 1/128	99,1	99,5		
Anti-PSC			25,3	55,5*
0,3 µg/mL	100	100		
2 µg/mL	100	100		
Kitchin N, 2006, R.-U., Pediaceal coadministré à l'âge de 2, 3, 4 mois avec MCC-TT (NeisVac-C) ou MCC-CRM (Menjugate)	Pediaceal + MCC-TT  N = 51-53	Pediaceal + MCC-CRM  N = 49-50	Pediaceal + MCC-TT  N = 51-53	Pediaceal + MCC-CRM  N = 49-50
Anti-diphtériques ≥ 0,1 UI/mL	98,1	100	0,04	0,10*
Antitétaniques ≥ 0,1 UI/mL	100	100	1,96	1,3
Anti-polio 1	100 <sup>¶</sup>		372	
Anti-polio 2	100		735	
Anti-polio 3	97,9		1077	
Anti-PRP (ELISA)			5,17*	2,17
≥ 0,15 µg/mL	94,2	87,8		
≥ 1,0 µg/mL	90,4	69,4		
Anti-AC	n.d.		78,7 <sup>¶</sup>	
Anti-FHA	n.d.		51,9	
Anti-PRN	n.d.		32,7	
FIM	n.d.		279	
Anti-Men-C (% > = 1,8)	98	100	690	2165*

<sup>†</sup> résultats après la troisième dose/après la quatrième dose; \*  $p < 0,005$ ; <sup>¶</sup> résultats par sous-groupe non disponibles.

Halperin et coll.<sup>9</sup> ont démontré qu'un titre d'anticorps bactéricide protecteur (≥ 1:8) était obtenu chez 99 % des sujets qui avaient reçu les premières doses du vaccin conjugué contre le méningocoque C (Men-C) et chez 100 % après la série primaire de 3 doses. Avant l'injection de rappel, 74 % avaient conservé des taux protecteurs; tous ont obtenu un titre protecteur après le rappel. Dans cette étude, les vaccins Men-C ou VHB ont été administrés en une injection intramusculaire de 0,5 mL dans la cuisse droite (à l'âge de 2, 4, 6 mois) ou dans le deltoïde (à l'âge de 15-18 mois). Aucune différence dans les TMG ni dans la proportion de sujets obtenant des taux protecteurs n'a été observée pour l'anatoxine tétanique, les antigènes coquelucheux, Hib ou les poliovirus 1, 2 et 3.

Les sujets qui avaient reçu Men-C avaient une CMG plus élevée d'anticorps antidiphthériques (4,7 UI/mL) que ceux qui avaient reçu le VHB (1,9 UI/mL), ce qui est dû probablement au vecteur de l'anatoxine diphtérique utilisé dans le vaccin Men-C. Les vaccins ont été bien tolérés par tous les participants à l'étude. Seuls des pleurs persistants ont été signalés plus fréquemment avec la dose de rappel de Men-C (3 %) qu'avec le VHB (0 %) ( $p = 0,026$ ). La principale conclusion de l'auteur est que l'administration du vaccin Men-C en même temps que les 4 premières doses du vaccin *Pentace<sup>MD</sup>* n'inhibe pas la réponse immunitaire aux antigènes contenus dans l'un ou l'autre vaccin.

Tejador et coll.<sup>20</sup> ont indiqué que la réponse immunitaire induite par l'antigène PRP était similaire dans les deux groupes. La limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence dans les taux de séroprotection entre les deux groupes était inférieure à la limite prédéfinie de 10 % pour la non-infériorité en ce qui concerne la protection contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite et les poliovirus 1, 2 et 3. La réponse aux antigènes coquelucheux du vaccin, 1 mois après la troisième dose d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*, était d'au moins 99,1 % dans les deux groupes. Les CMG pour les anticorps anti-AC et anti-PRN étaient similaires dans les deux groupes, alors que la CMG des anticorps anti-FHA était 1,2 fois plus élevée dans le groupe ayant reçu en même temps les vaccins que dans le groupe ayant reçu les vaccins séparément. Deux mois après la deuxième dose du vaccin Men-C, presque tous les sujets dans les deux groupes présentaient des titres séroprotecteurs au test SBA MenC ( $\geq 1/8$ ) et étaient séropositifs pour les anticorps anti-PSC. Un mois après la troisième dose du vaccin Men-C, au moins 99,5 % des sujets dans les deux groupes ont obtenu un titre  $\geq 1/8$  au test SBA, et au moins 99,1 % des sujets dans les deux groupes ont obtenu un titre  $\geq 1/128$  au test SBA. L'administration simultanée de vaccins n'a pas entraîné d'augmentation de la réactogénicité. La principale conclusion des auteurs est que la coadministration d'*Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* et du vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C est bien tolérée et sûre et n'altère pas l'immunogénicité de l'un ou l'autre vaccin.

Kitchin et coll.<sup>10</sup> ont fait état des résultats d'une étude sur les vaccins *Pediacel<sup>MD</sup>* et *DCT/Hib* lorsque chacun est administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois avec l'un des deux vaccins conjugués utilisés contre le méningocoque de groupe C. La proportion des sujets vaccinés qui présentaient des titres d'anticorps anti-PRP de  $\geq 0,15$  µg/mL s'élevait à 93,2 % (IC à 95 % 86,6-96,7) dans le groupe ayant reçu *Pediacel<sup>MD</sup>* comparativement à 100 % (IC à 95 % 96,4-100) dans le groupe ayant reçu le *DCT/Hib*. La réponse anti-PRP était plus faible lorsque les vaccins *Pediacel<sup>MD</sup>* ou *DCT/Hib* étaient donnés en même temps que le vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C qui utilisait comme conjugué une protéine diphtérique (MCC-CRM) plutôt que l'anatoxine tétanique (MCC-TT). Le TMG au test SBA était plus faible chez ceux qui avaient reçu *Pediacel<sup>MD</sup>* en même temps que le MCC-TT que chez ceux qui avaient reçu le *DCT/Hib* et le

MCC-CRM. Les réponses à tous les autres composants vaccinaux étaient équivalentes dans les deux groupes. On ignore si ces différences ont une signification clinique. La principale conclusion des auteurs est que *Pediacel<sup>MD</sup>* est immunogène lorsqu'il est administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois. Sa coadministration avec le MCC-CRM a inhibé la réponse à Hib et sa coadministration avec le MCC-TT a inhibé la réponse au MCC.

## **12. Impact potentiel du programme d'immunisation sur la résistance aux antibiotiques et aux antiviraux**

En raison des caractéristiques relativement communes de la réponse immunitaire aux vaccins *DCaT* approuvés au Canada, il y a peu de chances qu'une différence dans l'impact potentiel sur la résistance aux antibiotiques et aux antiviraux soit observée lors du passage d'un vaccin à un autre vaccin. Selon l'essai clinique et les études sur le terrain qui existent, les programmes d'immunisation au moyen des quatre vaccins étudiés ne semblent pas avoir d'impact cliniquement important sur la résistance aux antibiotiques ou aux antiviraux.

## RÉSUMÉ

La recherche systématique dans MEDLINE et EMBASE a permis de retracer un grand nombre de publications contenant les mots clés qui nous intéressaient. Il n'existe cependant aucune étude comparative de la série primaire de *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et d'*Infanrix<sup>MC</sup>* ni d'études comparatives sur la vaccination de rappel chez les enfants qui ont reçu toutes les doses du même vaccin. Le nombre d'études sur les vaccins *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* publiées était relativement faible comparativement aux études sur les vaccins *Infanrix<sup>MC</sup>*.

Bien que la nature et les caractéristiques des agents immunisants dans *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et *Infanrix<sup>MC</sup>* diffèrent, elles possèdent de nombreux aspects qualitatifs et quantitatifs communs. Les deux entreprises, Sanofi Pasteur et GSK, sont des fabricants internationaux de vaccins depuis longtemps et ont une importante capacité de production. À cause, cependant, de problèmes de production touchant certains vaccins (p. ex. *Pentace<sup>MD</sup>*, *Prevnar<sup>MD</sup>*, contre l'influenza), de nombreux pays (p. ex. pays de l'UE, les É.-U., l'Australie) comptent deux ou plusieurs fabricants du même vaccin (voir mêmes infections).

Deux vaccins, *Pediace<sup>MD</sup>* et *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa*, possèdent des avantages logistiques et opérationnels par rapport aux deux autres vaccins. *Pediace<sup>MD</sup>* est prémélangé par le fabricant et, sur le plan opérationnel, ce prémélange prévient toute erreur durant le mélange du vaccin et sauvera du temps lors de l'administration. *Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* contient l'antigène *VHB* et, s'il est utilisé chez les nourrissons, il devrait réduire par 3 le nombre d'injections administrées dans les provinces et les territoires qui disposent d'un programme de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B, avec la possibilité d'abolir le programme de vaccination en milieu scolaire des années plus tard.

Plusieurs calendriers différents pour les vaccins *pentavalents* et *hexavalents* ont été testés dans des essais cliniques. Compte tenu de l'épidémiologie actuelle de ces infections au Canada et des données d'essais cliniques sur l'innocuité et l'immunogénicité, le calendrier utilisé prévoyant l'administration du vaccin à l'âge de 2, 4 et 6 mois et une dose de rappel entre 12 et 23 mois semble être le plus indiqué. Le calendrier d'administration à 3, 5 et 11 mois est très séduisant. D'autres données épidémiologiques devront cependant être recueillies avant qu'on puisse tirer des conclusions concernant son acceptabilité dans le contexte canadien.

Aucune différence importante dans les réponses immunitaires aux composants contre la diphtérie, le tétanos, les poliovirus 1, 2 et 3 n'a été observée entre les vaccins *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et *Infanrix<sup>MC</sup>*. La production d'anticorps anti-PRP semble être associée davantage à l'âge et au calendrier de vaccination qu'avec le type de vaccin. Une augmentation de courte durée de l'incidence de la maladie à

Hib a été signalée dans certaines régions et certaines populations lors du passage d'un vaccin contre Hib à un autre ou du passage du *DCT* au *DCaT* coadministré avec le vaccin contre Hib. Aucun pays utilisant des calendriers à quatre doses n'ont signalé de différence dans l'efficacité contre l'infection à Hib après avoir comparé *Pentacel*<sup>MD</sup> avec *Infanrix*<sup>MC</sup> ou être passé d'un vaccin à l'autre. Les données épidémiologiques existantes ne confirment pas l'existence d'une diminution de la protection contre l'infection à Hib associée à l'utilisation du vaccin combiné dans le cadre d'un calendrier à quatre doses comparativement à l'administration séparée du vaccin contre Hib ni d'augmentation de l'efficacité du vaccin contre Hib lorsqu'il est administré avec un vaccin *acellulaire contre la coqueluche* à trois ou cinq composants, malgré les différences dans l'immunogénicité signalée.

La réponse immunitaire (TMG) au composant contre l'hépatite B était plus forte après *Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa* qu'après l'administration séparée de *Pentacel*<sup>MD</sup> et de *Recombivax*<sup>MD</sup>-*HB*. De nombreuses autres études portant sur le vaccin monovalent *VHB* ont montré que les TMG d'anticorps anti-HBs étaient plus élevés après l'administration d'*Engerix*<sup>MC</sup>-*B* (composant d'*Infanrix*<sup>MC</sup>-*hexa*) qu'après le vaccin *Recombivax*<sup>MD</sup>-*HB*.

Il est encore difficile d'interpréter la réponse à la coqueluche parce qu'il n'existe aucun consensus quant aux titres d'anticorps protecteurs ni quant au rôle des différents types d'anticorps dans la protection contre la maladie. La réponse aux antigènes coquelucheux dans les essais cliniques est interprétée différemment, le nombre d'antigènes varie selon le fabricant du vaccin et la réponse à l'AC, à la FHA et à la PRN est plus ou moins importante selon le vaccin utilisé. Ainsi, les données épidémiologiques existantes ne permettent pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité accrue de l'un ou l'autre vaccin étudié. Une réponse toujours élevée à tous les antigènes coquelucheux a cependant été observée après la vaccination de rappel durant la deuxième année de vie, peu importe le vaccin utilisé pour la série primaire ou pour la dose de rappel.

Les vaccins *pentavalents* et *hexavalents* peuvent être administrés à des enfants prématurés sans inhiber leur réponse immunitaire. Des résultats contradictoires ont été obtenus pour la réponse à Hib chez les nourrissons prématurés, mais on en ignore la signification clinique.

Aucun changement dans le calendrier actuellement recommandé ni dans le vaccin semble nécessaire dans le cas des nourrissons autochtones. Il faut néanmoins toujours prendre en compte la nécessité d'administrer le vaccin au moment voulu et de maintenir une forte couverture vaccinale afin de prévenir l'infection invasive à Hib.

Les deux familles de vaccins *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et *Infanrix<sup>MC</sup>* sont utilisées depuis le milieu des années 90 dans différents pays et se sont avérées efficaces comme moyen de réduire le risque de maladies et de décès.

Il importe de disposer de plus de données sur l'efficacité à long terme pour pouvoir tirer des conclusions concernant les différences possibles entre les vaccins *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et *Infanrix<sup>MC</sup>*. Les vaccins des deux fabricants, *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et *Infanrix<sup>MC</sup>*, ont eu un important retentissement sur la transmission de micro-organismes apparentés et sur la réduction du portage de Hib sans qu'il y ait eu de remplacement cliniquement important par d'autres micro-organismes.

Pour ce qui est de l'innocuité du vaccin, aucun essai clinique jusqu'à présent n'a démontré qu'un vaccin avait un profil d'innocuité moins favorable qu'un autre.

S'ils sont administrés à des sites différents, les vaccins *DCaT* peuvent être donnés en même temps que d'autres vaccins destinés aux nourrissons sans entraîner d'interaction importante.

Rien n'indique qu'aucun des vaccins analysés ait un impact sur la résistance aux antibiotiques ou aux antiviraux.

## CONCLUSIONS

- 1) Les quatre vaccins *pentavalents* et *hexavalent* (contenant DCaT) homologués au Canada étaient, selon les rapports, bien tolérés et immunogènes dans de nombreux essais cliniques effectués dans différents pays depuis le milieu des années 90.
- 2) Les données dont on dispose actuellement ne confirment pas qu'il y ait des différences importantes sur le plan clinique dans l'efficacité de *Pentace<sup>MD</sup>/Pediace<sup>MD</sup>* et d'*Infanrix<sup>MC</sup>-VPI-Hib/Infanrix<sup>MC</sup>-hexa* si les vaccins sont administrés à l'âge de 2, 4, 6 mois avec une dose de rappel entre 11 et 23 mois. L'efficacité contre l'infection invasive à Hib peut être plus faible après les vaccins *DCaT* qu'après les vaccins *DCT* s'ils sont administrés dans le cadre d'un calendrier accéléré à 3 doses à l'âge de 2, 3, 4 mois sans dose de rappel durant la deuxième année de vie.
- 3) L'usage d'un vaccin *hexavalent* devrait être envisagé si le vaccin *VHB* est administré durant la première année de vie.
- 4) Si plus d'un fabricant de vaccins produisait les vaccins *DCaT* au Canada, on réduirait le risque de pénurie lorsqu'un fabricant fait face à des problèmes de production.

**RÉFÉRENCES**

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005;23(19):2470-6.
2. CCNI, editor. *Guide canadien d'immunisation*. Sixième ed. Ottawa, Ontario: Association médicale canadienne, 2002.
3. Interchangeability of diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio, Haemophilus influenzae type B combination vaccines presently approved for use in Canada for children < 7 years of age. *Can Commun Dis Rep* 2005;31(ACS-1):1-10.
4. Nolan T, Altmann A, Skeljo M, Streeton C, Schuerman L. Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Vaccine* 2004;23(1):14-20.
5. *Vaccines*. Fourth Edition ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
6. Kitchin N, Southern J, Morris R, Hemme F, Cartwright K, Watson M, et al. A randomised controlled study of the reactogenicity of an acellular pertussis-containing pentavalent infant vaccine compared to a quadrivalent whole cell pertussis-containing vaccine and oral poliomyelitis vaccine, when given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine to healthy UK infants at 2, 3 and 4 months of age. *Vaccine* 2006;24(18):3964-70.
7. FDA licensure of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, hepatitis B (recombinant), and poliovirus vaccine combined, (PEDIARIX) for use in infants. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003:203-4.
8. Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K, Duarte-Monteiro D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP/IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine* 2006;24(12):2057-64.
9. Halperin SA, McDonald J, Samson L, Danzig L, Santos G, Izu A, et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. *Clin Invest Med* 2002;25(6):243-51.
10. Kitchin N, Southern J, Morris R, Hemme F, Thomas S, Watson M, et al. Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Hib vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. *Arch Dis Child* 2006, May 2 online.
11. Lin TY, Wang YH, Chang LY, Huang YC, Kao HT, Lin PY, et al. A fully liquid diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: immunogenicity and safety of primary vaccination in Taiwanese infants. *Int J Infect Dis* 2006, Jun 9 (in press).
12. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate

- vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003;21(25-26):3653-62.
13. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J, Mares J, Casanovas JM, Garcia-Corbeira P, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2003;21(25-26):3593-600.
  14. Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, Melamed R, Willems P, Grossi A, et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(12):1113-1121.
  15. Schmitt HJ, Knuff M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000;137(3):304-312.
  16. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006;24(22):4727-36.
  17. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):70-7.
  18. Zepp F, Knuf M, Heining U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 2004;22(17-18):2226-33.
  19. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campedera JA, Navarro ML, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Primary Immunization with a Hexavalent Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio-Haemophilus Influenzae Type B Vaccine Coadministered with two Doses of a Meningococcal C-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(8):713-20.

20. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdaguer J, Van Esso D, Esporin C, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):1109-15.
21. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005;116(6):1292-8.
22. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2005;23(25):3272-9.
23. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, et al. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis* 2004;36(8):585-92.
24. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr* 2002;161(11):581-7.
25. Halperin SA, Tapiero B, Law B, Diaz-Mitoma F, Duval B, Langley JM, et al. Interchangeability of two diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines as a fourth dose in 15-20-month-old toddlers. *Vaccine* 2006;24(18):4017-23.
26. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001;19:2280-2285.
27. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Masse R, Trudeau G, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):213-8.
28. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001;107(4):626-631.
29. Duval B, Gilca V, Boulianne N, Deceuninck G, Rochette L, De Serres G. Immunogenicity of two paediatric doses of monovalent hepatitis B or

- combined hepatitis A and B vaccine in 8-10 year old children. *Vaccine* 2005;23:4082-4087.
30. Duval B, Boulianne N, De Serres G, Laflamme N, De Wals P, Massé R, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine* 2000;18:1467-1472.
  31. Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002;20:2579-2584.
  32. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child* 2005;90(4):338-41.
  33. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics* 1999;103(5):e60.
  34. Singleton R, Bulkow LR, Levine OS, Butler JC, Hennessy TW, Parkinson A. Experience with the prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease by vaccination in Alaska: the impact of persistent oropharyngeal carriage. *J Pediatr* 2000;137(3):313-20.
  35. Galil K, Singleton R, Levine OS, Fitzgerald MA, Bulkow L, Getty M, et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999;179:101-106.
  36. Vaugelade J, Pinchinat S, Guiella G, Elguero E, Simondon F. Non-specific effects of vaccination on child survival: prospective cohort study in Burkina Faso. *Bmj* 2004;329(7478):1309.
  37. Strine TW, Luman ET, Okoro CA, McCauley MM, Barker LE. Predictors of age-appropriate receipt of DTaP dose 4. *Am J Prev Med* 2003;25(1):45-9.
  38. Daum RS, Zenko CE, Given GZ, Ballanco GA, Parikh H, Vidor E, et al. Absence of a significant interaction between a *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine combined with a diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine in the same syringe and inactivated polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(8):710-7.
  39. Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI, Losonsky GA, Anderson EL, Pichichero ME, et al. Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5):417-423.
  40. Heininger U, Cherry J. Pertussis immunization in adolescents and adults-Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther* 2006;7:685-697.
  41. Makela PH, Kayhty H, Leino T, Auranen K, Peltola H, Ekstrom N, et al. Long-term persistence of immunity after immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;22(2):287-92.

42. Wang LY, Hu CT, Ho TY, Lin HH. Geographic and ethnic variations of long-term efficacy and immunogenicity of hepatitis B vaccination in Hualien, a HBV hyperendemic area. *Vaccine* 2006;24(20):4427-32.
43. Tawk HM, Vickery K, Bisset L, Selby W, Cossart YE. The impact of hepatitis B vaccination in a Western country: recall of vaccination and serological status in Australian adults. *Vaccine* 2006;24(8):1095-106.
44. Gilca V, Duval B, Boulianne N, Dion R, De Serres G. Impact of the quebec school-based hepatitis B immunization program and potential benefit of the addition of an infant immunization program. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):372-4.
45. Patrick DM, Bigham M, Ng H, White R, Tweed A, Skowronski DM. Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):874-7.
46. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schödel F, et al. Immunogenicity and safety of an new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1119-1127.
47. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Howe BJ, Ward JI. Safety and immunogenicity of a combination diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(8):769-776.
48. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Chang S-J, Jing J, Howe BJ, et al. Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1135-1140.
49. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, et al. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. *Vaccine* 2001;19:825-833.
50. Eskola J, Ölander R-M, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Käyhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996;348:1688-1692.
51. Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Jadavji T, Law B, MacDonald N, et al. Lutte contre l'infection à *Haemophilus influenzae* de type B à l'aide de Pentacel, Canada, 1998-1999. *RMTC* 2000;26(11):93-96.
52. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H.

- influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(8):767-74.
53. Goldblatt D, Richmond P, Millard E, Thornton C, Miller E. The induction of immunologic memory after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate and acellular pertussis-containing diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine combination. *J Infect Dis* 1999;180:538-541.
  54. Scheifele D, Halperin S, Law B, King A, Morris R, Janeway CA, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in vaccinated and unvaccinated children in Canada, 2001-2003. *Cmaj* 2005;172(1):53-6.
  55. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist C-A. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999;354:2063-2068.
  56. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001;108(5):www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/e81.
  57. McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003;361(9368):1521-3.
  58. Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. *Pediatrics* 2005;116(2):e285-94.
  59. Tsang RS, Sill ML, Martin IE, Jamieson F. Genetic and antigenic analysis of *Bordetella pertussis* isolates recovered from clinical cases in Ontario, Canada, before and after the introduction of the acellular pertussis vaccine. *Can J Microbiol* 2005;51(10):887-92.
  60. Wilson TR. Update on adolescent immunization: review of pertussis and the efficacy, safety, and clinical use of vaccines that contain tetanus-diphtheria-acellular pertussis. *J Pediatr Health Care* 2006;20(4):229-37.
  61. Galanis E, King AS, Varughese P, Halperin SA. Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis. *Cmaj* 2006;174(4):451-2.
  62. Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):22-27.
  63. Mastrantonio P, Spigaglia P, van Oirschot H, van der Heide HGJ, Heuvelman K, Stefanelli P, et al. Antigenic variants in *Bordetella pertussis* strains isolated from vaccinated and unvaccinated children. *Microbiology* 1999;145:2069-2075.
  64. Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine* 2002;20(9-10):1290-4.
  65. Peppler MS, Kuny S, Nevesinjac A, Rogers C, de Moissac YR, Knowles K, et al. Strain variation among *Bordetella pertussis* isolates from Québec and

- Alberta provinces of Canada from 1985 to 1994. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):3344-7.
66. Hallander HO, Gustafsson L, Ljungman M, Storsaeter J. Pertussis antitoxin decay after vaccination with DTPa. Response to a first booster dose 3 1/2-6 1/2 years after the third vaccine dose. *Vaccine* 2005;23(46-47):5359-64.
  67. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERIT). *Clin Infect Dis* 2006;43(2):151-7.
  68. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367(9526):1926-36.
  69. CDC. General recommendations on immunization - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002;51(RR-2):1-35.
  70. Anonymous. Pertussis Vaccination: Use of Acellular Pertussis Vaccines Among Infants and Young Children. *MMWR* 1997;46(RR-7):1-25.
  71. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Vecsei A, Fruhwirth M, Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: Estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine* 2006;24(33-34):5960-5.
  72. Pertussis in Newfoundland and Labrador: 1991-2004. *Can Commun Dis Rep* 2005;31(22):235-7.
  73. Capiou C, Poolman J, Hoet B, Bogaerts H, Andre F. Development and clinical testing of multivalent vaccines based on a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: difficulties encountered and lessons learned. *Vaccine* 2003;21(19-20):2273-87.
  74. Murphy TV, White KE, Pastor P, Gabriel L, Medley F, Granoff DM, et al. Declining incidence of haemophilus influenzae type b disease since introduction of vaccination. *Journal of the American Medical Association* 1993;269(2):246-248.
  75. Partridge S, Yeh SH. Clinical evaluation of a DTaP-HepB-IPV combined vaccine. *Am J Manag Care* 2003;9(1 Suppl):S13-22.
  76. Saenger R, Maechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P, et al. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. *Vaccine* 2005;23(9):1135-43.