

# ADACEL®



## Anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé

Agent d'immunisation active contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche

### DESCRIPTION

ADACEL® [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé], fourni par Aventis Pasteur Limited, est une suspension stérile, trouble et uniforme, blanc ou blanc cassé (teinte jaune), constituée d'anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées sur du phosphate d'aluminium combinées à un vaccin anticoquelucheux composé, dans de l'eau pour injection. Le vaccin anticoquelucheux composé est un vaccin acellulaire comportant 5 antigènes de la coqueluche purifiés.

Chaque dose de 0,5 mL contient:

anatoxine tétanique	5 Lf
anatoxine diphtérique	2 Lf
anatoxine coquelucheuse (AC)	2,5 µg
hémagglutinine filamenteuse (FHA)	5 µg
fimbriae (agglutinogènes 2 + 3) [FIM]	5 µg
pertactine (PRN)	3 µg
phosphate d'aluminium (0,33 mg d'aluminium)	1,5 mg
2-phénoxyéthanol (non comme agent de conservation)	0,6% (v/v)

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### Résultats des essais cliniques

Lors d'un essai clinique portant sur 749 sujets de 12 à 54 ans qui n'avaient pas été vaccinés contre le tétanos, la diphtérie ou la coqueluche au cours des 5 années précédentes, 449 d'entre eux ont reçu une seule dose de 0,5 mL d'un des trois lots d'ADACEL® [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé] étudiés. On a administré aux 300 autres sujets une dose d'anatoxines diphtérique et tétanique (Td) adsorbées et d'un vaccin anticoquelucheux composé, séparément, à un mois d'intervalle: 151 sujets ont reçu les Td adsorbées lors de la première consultation et le vaccin anticoquelucheux (cP) lors de la deuxième, et les 149 autres sujets ont reçu ces vaccins dans l'ordre inverse.<sup>1</sup>

Quatre semaines après avoir reçu ADACEL®, la totalité des 446 sujets observés (100%) présentaient un taux d'antitoxine tétanique  $\geq 0,10$  UI/mL, la moyenne géométrique des titres d'anticorps étant de 15,7 UI/mL, tandis que plus de 84% présentaient un taux d'antitoxine diphtérique  $\geq 0,10$  UI/mL (chez plus de 97%, ce taux était  $\geq 0,01$  UI/mL), la moyenne géométrique des titres d'anticorps étant de 0,82 UI/mL. Les réactions immunitaires anticoquelucheuses étaient comparables à celles constatées après la primovaccination complète (série de 3 doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois) avec TRIPACEL® [vaccin anticoquelucheux combiné et anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées] chez les nourrissons ou après la quatrième dose (administrée à 18 mois) de PENTACEL® [vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique – conjugué) reconstitué avec le vaccin anticoquelucheux combiné et anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées, combiné au vaccin antipoliomyélitique inactivé].<sup>1,2,3,4</sup>

Lors d'un essai clinique distinct effectué auprès de 269 adolescents de 11 et 12 ans, ADACEL<sup>®</sup> en dose de rappel a induit des réponses immunitaires comparables à celles observées lors d'un premier essai effectué auprès d'adolescents plus âgés. De plus, lors de l'administration concomitante d'ADACEL<sup>®</sup> et d'une dose de vaccin anti-hépatite B, aucune preuve n'a été apportée quant à l'existence d'interactions immunologiques entre les deux vaccins.<sup>4</sup>

Les manifestations indésirables suivant l'administration d'ADACEL<sup>®</sup> étaient généralement semblables à celles associées aux aTd adsorbées. (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)

## INDICATIONS

ADACEL<sup>®</sup> [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé] est indiqué pour prévenir le tétanos, la diphtérie et la coqueluche chez les adolescents et les adultes de 11 à 54 ans.

### *Personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)*

Les personnes infectées par le VIH, qu'elles présentent ou non des symptômes, doivent être vaccinées contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos selon les calendriers standard.<sup>5</sup>

Les gens qui ont déjà eu le tétanos ou la diphtérie doivent tout de même être vaccinés, car ces infections cliniques n'immunisent pas systématiquement contre ces maladies.<sup>5</sup> Ceux qui ont attrapé la coqueluche peuvent continuer de recevoir des vaccins contenant un agent anticoquelucheux.<sup>5,6</sup>

## CONTRE-INDICATIONS

Il faut remettre à plus tard l'immunisation à l'aide d'ADACEL<sup>®</sup> [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé] en cas de maladie aiguë, notamment de maladie fébrile, pour éviter d'ajouter les effets indésirables éventuels du vaccin à la maladie sous-jacente ou de confondre une manifestation de la maladie sous-jacente avec une complication de la vaccination. Une maladie bénigne, telle qu'une légère infection des voies respiratoires supérieures, ne justifie pas le report de la vaccination.<sup>5</sup>

Une allergie à un composant quelconque d'ADACEL<sup>®</sup> ou de son contenant, ou une réaction anaphylactique ou autre réaction allergique à une dose précédente de Td adsorbées ou d'un autre vaccin combiné avec agent anticoquelucheux, constituent des contre-indications de la vaccination. (Voir la liste des composants dans la section DESCRIPTION.)

## MISES EN GARDE

Les injections intramusculaires doivent être administrées avec prudence chez les personnes présentant des troubles de la coagulation ou recevant un traitement anticoagulant, en raison des risques d'hémorragie.<sup>5</sup>

ADACEL<sup>®</sup> [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé] ne doit pas être administré dans la région fessière, parce que la quantité de tissus adipeux y est variable, ni par voie intradermique, car ces modes d'administration risquent d'induire une réponse immunitaire atténuée.

Il se peut que les personnes immunodéprimées (du fait d'une maladie ou d'un traitement) n'obtiennent pas la réponse immunitaire escomptée.<sup>5</sup> Dans la mesure du possible, il faudrait envisager de reporter la vaccination après la fin du traitement immunosuppresseur.<sup>5</sup>

L'administration de doses fractionnées dans le but de diminuer la gravité des réactions indésirables ne peut être recommandée, car on ne dispose pas de données suffisantes sur l'innocuité ou l'efficacité de telles doses.<sup>5,7</sup>

Comme pour n'importe quel vaccin, il se peut que l'immunisation avec ADACEL<sup>®</sup> ne protège pas 100% des sujets réceptifs.

## PRÉCAUTIONS

La probabilité de réactions allergiques chez les sujets sensibles aux composants du vaccin doit être évaluée. Il faut avoir sous la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1 000) ou d'autres agents appropriés pour traiter immédiatement une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë.<sup>5</sup> Les fournisseurs de soins de santé doivent connaître les dernières recommandations pour le traitement initial de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, notamment en ce qui concerne l'assistance respiratoire.<sup>5,7</sup>

Pour les instructions relatives à la reconnaissance et au traitement des réactions anaphylactiques, prière de consulter l'édition courante du *Guide canadien d'immunisation* ou le site Web de Santé Canada.

Avant d'administrer le vaccin, prendre toutes les précautions nécessaires pour prévenir les réactions indésirables. Il faut, entre autres, s'enquérir des antécédents relatifs à une éventuelle hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, des vaccinations antérieures, de la présence de toute contre-indication de l'immunisation et de l'état de santé actuel du sujet.

Avant d'administrer ADACEL<sup>®</sup> [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé], les fournisseurs de soins de santé doivent aviser le patient qui sera immunisé, ou ses parents, ou son tuteur des bienfaits et des risques de la vaccination, poser des questions sur son état de santé récent et se conformer à tous les règlements locaux concernant les renseignements à fournir au patient avant la vaccination.

Il est extrêmement important d'interroger le patient, le parent ou le tuteur au sujet de toute réaction indésirable observée après une dose antérieure de vaccin. (Voir CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)

L'administration répétée de doses de rappel d'anatoxines tétanique ou diphtérique, en présence d'une concentration sérique suffisante ou excessive d'antitoxines tétanique ou diphtérique, est à éviter: elle a en effet été associée à une augmentation de la fréquence et de la gravité des réactions indésirables.

Ne pas injecter le vaccin dans un vaisseau sanguin.

Respecter les règles d'asepsie. Utiliser une aiguille et une seringue stériles séparées ou une seringue stérile jetable pour chaque sujet afin de prévenir la transmission de maladies.

### Grossesse et allaitement

L'effet d'ADACEL<sup>®</sup> sur le développement de l'embryon et du fœtus n'a pas été évalué. Il n'est donc pas recommandé d'administrer ce vaccin aux femmes enceintes, à moins qu'elles ne courent un risque certain d'attraper la coqueluche. Il est fort peu probable que ce vaccin, étant inactivé, présente des risques pour l'embryon ou le fœtus. Il faut peser soigneusement les bienfaits et les risques de la vaccination avec ADACEL<sup>®</sup> chez une femme enceinte, lorsque le risque d'exposition par contact familial ou en cas de poussée épidémique est élevé.

L'effet de l'administration d'ADACEL<sup>®</sup> lors de l'allaitement n'a pas été évalué. Comme ADACEL<sup>®</sup> est inactivé, il est fort peu probable que ce vaccin présente des risques pour la mère ou le nourrisson. Les fournisseurs de soins doivent mettre soigneusement en balance les bienfaits et les risques de la vaccination par ADACEL<sup>®</sup> chez une femme qui allaite, en particulier lorsque le risque de transmission de la maladie par contact familial ou en cas de poussée épidémique est élevé. Il faut également évaluer le risque de transmission de la maladie par la mère au nourrisson qui n'a pas été complètement immunisé.

### Interactions médicamenteuses

ADACEL<sup>®</sup> peut être administré aux enfants de 11 et 12 ans simultanément avec une dose de vaccin anti-hépatite B, à l'aide de seringues distinctes, en des points différents.<sup>4</sup>

Comme l'administration simultanée des vaccins usuels ne semble pas nuire à l'efficacité ou à l'innocuité des vaccins couramment recommandés, lorsque l'on ignore si le patient se présentera pour d'autres immunisations, il est conseillé d'administrer tous les vaccins appropriés, selon l'âge et l'historique des vaccinations (incluant le vaccin antipoliomyélitique inactivé [VPI] et le vaccin antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux [ROR]), à l'aide de seringues distinctes, en des points différents.<sup>7</sup> Les vaccins contenant un agent anticoquelucheux acellulaire peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins inactivés ou vivants, en des points différents.<sup>5</sup>

Si d'autres vaccins sont administrés durant la même visite, ils doivent également être injectés à l'aide de seringues distinctes, en des points différents.

ADACEL<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres solutions injectables.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Dans un essai clinique, 749 adolescents et adultes ont reçu soit ADACEL<sup>®</sup> [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé] (449 sujets) ou des Td adsorbées (151 sujets). Chez ceux qui avaient reçu ADACEL<sup>®</sup>, les manifestations indésirables étaient surtout situées au point d'injection. La réaction locale la plus fréquente était la douleur (88,6%), tandis que l'érythème et la tuméfaction ont été signalés chez 11,8% et 16,7% des sujets respectivement. Ces manifestations étaient en général bénignes et passagères. Des réactions systémiques ont été signalées après l'administration d'ADACEL<sup>®</sup> : fièvre (9,4%), vomissements (2,4%), céphalées (38,8%), diarrhée (10,0%), nausées (14,7%), frissons (12,5%), douleur généralisée (20,0%), perte d'énergie (29,4%) et douleur et tuméfaction articulaires (9,1%). Parmi les 38,8% des sujets ayant mentionné des céphalées, 72,9% les ont qualifiées de légères et moins de 5%, de graves. La perte d'énergie était assez fréquente (29,4%), mais elle n'était prononcée que chez 8,9% des vaccinés. Le taux de manifestations indésirables survenues après l'administration d'ADACEL<sup>®</sup> était comparable à celui du groupe ayant reçu des Td adsorbées (tableau 1).<sup>1</sup>

**TABLEAU 1 : FRÉQUENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SIGNALÉES APRÈS LA VACCINATION AVEC ADACEL® COMPARATIVEMENT AUX Td ADSORBÉES<sup>1</sup>**

Manifestations indésirables	Intensité	Fréquence des manifestations indésirables (%)	
		ADACEL®	Td adsorbées
<b>Locales</b>			
Douleur	Quelconque	88,6	88,7
	Grave	0,4	0,7
Tuméfaction	Quelconque	16,7	16,6
	Grave	10,3	8,7
Rougeur	Quelconque	11,8	6,6
	Grave	3,3	2,0
<b>Systemiques</b>			
Céphalées	Quelconques	38,8	35,8
	Graves	1,8	0,7
Fièvre	Quelconque	9,4	6,0
	Grave	0,0	0,0
Perte d'énergie	Quelconque	29,4	27,8
	Grave	2,2	2,0
Douleur généralisée	Quelconque	20,0	13,9
	Grave	1,1	0,0
Frissons	Quelconques	12,5	5,3
	Graves	0,7	0,7
Nausées	Quelconques	14,7	11,3
	Graves	0,9	0,0
Diarrhée	Quelconque	10,0	11,3
	Grave	0,2	0,7
Douleurs articulaires	Quelconques	9,1	8,6
	Graves	0,4	0,0
Vomissements	Quelconques	2,4	0,7
	Graves	0,9	0,0

Lors d'un essai clinique distinct effectué auprès de 269 adolescents de 11 et 12 ans, le profil d'innocuité d'ADACEL® était analogue à celui constaté lors d'un premier essai effectué auprès d'adolescents plus âgés. De plus, lors de l'administration concomitante d'ADACEL® et d'une dose de vaccin anti-hépatite B, la fréquence des manifestations indésirables n'a pas augmenté.<sup>4</sup>

Les réactions locales, telles que malaise, douleur, tuméfaction et rougeur au point d'injection, peuvent être liées aux anatoxines tétanique et diphtérique.<sup>8,9</sup> Après l'administration de doses de rappel, il n'est pas rare d'observer tuméfaction et érythème locaux; une réaction d'hypersensibilité de type Arthus peut également se produire.<sup>5</sup> Les réactions locales graves sont souvent associées à un taux élevé d'antitoxine circulante, résultant en général d'une surimmunisation, provoquée par l'administration trop fréquente d'anatoxine.<sup>5,10,11</sup>

On a très rarement signalé des réactions locales étendues – rougeurs et/ou tuméfactions de plus de 50 mm, parfois accompagnées d'une tuméfaction périphérique du membre ayant reçu l'injection – à la suite de l'administration des quatrième et cinquième doses pédiatriques de vaccins contenant un agent anticoquelucheux acellulaire. En général, ces réactions locales ne s'accompagnent pas de douleur importante et disparaissent spontanément.

Des réactions systémiques telles qu'une urticaire généralisée sont rares. On a déclaré des symptômes pseudo-grippaux apparaissant habituellement dans les 12 heures qui suivent la vaccination à l'aide d'anatoxines diphtérique et tétanique.<sup>10</sup>

Des complications neurologiques, notamment neuropathies périphériques<sup>12,13</sup> et maladies démyélinisantes du système nerveux central (SNC),<sup>14</sup> suivant l'administration d'anatoxine tétanique ou diphtérique ont été attestées, mais elles sont rares.<sup>15</sup> L'Institute of Medicine des États-Unis a jugé que les preuves étaient insuffisantes pour confirmer ou infirmer un lien de cause à effet entre, l'anatoxine tétanique ou les vaccins DT ou Td les maladies démyélinisantes du SNC (encéphalomyélite aiguë disséminée, myélite transverse, névrite optique) ou la mononeuropathie périphérique (autre que celles causées par une injection intraneurale).<sup>14</sup>

Un rapport temporel a été établi entre les affections neurologiques suivantes et l'administration de certains vaccins contenant de l'anatoxine tétanique: complications neurologiques<sup>16</sup> y compris lésions cochléaires,<sup>17</sup> neuropathies du plexus brachial,<sup>13,15</sup> paralysie du nerf radial,<sup>12</sup> paralysie du nerf récurrent,<sup>17</sup> parésie de l'accommodation et anomalies de l'électroencéphalogramme liées à l'encéphalopathie (avec ou sans détérioration permanente des fonctions motrices et/ou intellectuelles).<sup>18</sup> Le diagnostic différentiel des polyradiculonévrites, à la suite de l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, devrait considérer l'anatoxine tétanique comme une cause possible.<sup>16,19</sup> L'Institute of Medicine a jugé que les preuves étaient suffisantes pour établir un lien de causalité entre l'anatoxine tétanique et la névrite brachiale.<sup>16</sup>

Sur la base d'un rapport de cas et de preuves indiquant qu'une réaction immunitaire suscitée par un vaccin peut provoquer le syndrome de Guillain-Barré (SGB), l'Institute of Medicine est arrivé à la conclusion que les vaccins contenant de l'anatoxine tétanique peuvent déclencher ce syndrome chez les adultes. Par contre, le risque de SGB n'augmente pas quand on utilise le vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche chez des enfants.<sup>7,15</sup>

Après l'administration de vaccins adsorbés, des nodules persistants sont apparus au point d'injection, mais cette complication est peu courante<sup>5</sup> et pourrait être reliée au mode d'administration sous-cutané.<sup>7</sup> On a aussi signalé des abcès stériles au point d'injection, à raison de 6 à 10 cas par million de doses.<sup>20</sup>

De rares cas de réaction allergique ou anaphylactique (par exemple, urticaire, œdème de la bouche, difficultés respiratoires, hypotension ou état de choc) survenus après l'administration de préparations contenant des antigènes diphtérique, tétanique et/ou coquelucheux ont été déclarés<sup>20</sup> ainsi que quelques décès par suite de ces réactions anaphylactiques.<sup>14</sup>

Comme pour tout autre vaccin, il se peut que l'utilisation, sur une plus grande échelle, du vaccin ADACEL<sup>®</sup> provoque des réactions indésirables rares, non observées lors des essais cliniques.

Les médecins, infirmières et pharmaciens doivent signaler toutes les manifestations indésirables survenant peu de temps après l'administration du produit conformément aux règlements locaux et en faire part à la Direction de la pharmacovigilance, Aventis Pasteur Limited, 1755 Steeles Avenue West, Toronto ON M2R 3T4, Canada, au 1 888 621-1146 (téléphone) ou au (416) 667-2435 (télécopieur).

## POSOLOGIE

Une dose de 0,5 mL devrait être administrée en rappel aux personnes qui ont déjà été vaccinées contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche.

Pour l'instant, il n'existe pas de données quant à l'intervalle optimal à respecter pour administrer les doses de rappel d'ADACEL® [anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées combinées à un vaccin anticoquelucheux composé].

### Prophylaxie antitétanique dans le traitement des plaies<sup>5</sup>

Le tableau ci-dessous présente, de façon abrégée, les agents d'immunisation recommandés dans le traitement des plaies. Il est important de déterminer le nombre de doses d'anatoxine tétanique que le sujet a reçues et à quand remonte la dernière. Si un rappel antitétanique est nécessaire, il est préférable de choisir une préparation combinée d'anatoxines tétanique et diphtérique (Td), destinée aux adultes. Il est indispensable de nettoyer et de débrider la plaie, et l'utilisation d'antibiotiques peut être envisagée.

Pour les individus prévoyant voyager dans un pays en voie de développement et si plus de 5 années se sont écoulées depuis l'administration de la dernière dose de vaccin, il peut être prudent de proposer un rappel hâtif du vaccin antitétanique avant que le voyage ne soit entrepris.<sup>5</sup>

Historique de l'immunisation antitétanique	Plaies mineures, propres		Autres plaies	
	Td*	TIG†	Td	TIG
Incertain ou moins de 3 doses d'une série de vaccinations**	Oui	Non	Oui	Oui
≥3 doses ou plus d'une série de vaccinations**	Non‡	Non	Non§	Non¶

\* Vaccin à base d'anatoxines diphtérique et tétanique, destiné aux adultes. Si le sujet a moins de 7 ans, un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, tel que QUADRACEL® ou PENTACEL®, sera administré dans le cadre du programme d'immunisation systématique des enfants.

\*\* La primovaccination comporte au moins 3 doses administrées à des intervalles déterminés en fonction de l'âge.

† Administrée en un autre point que le vaccin Td.

‡ Oui, si plus de 10 années se sont écoulées depuis le dernier rappel.

§ Oui, si plus de 5 années se sont écoulées depuis le dernier rappel. Des rappels plus fréquents ne sont pas nécessaires et peuvent être associés à une augmentation des manifestations indésirables. Dans ces circonstances, on recommande le vaccin bivalent Td, puisqu'il n'est pas considéré comme significativement plus réactogène que la seule anatoxine tétanique (T). Le sujet devrait être informé que ce vaccin lui a été administré.

¶ Oui, si l'on sait que les individus présentent un déficit important de l'immunité humorale (par exemple, infection par le VIH, agammaglobulinémie) car, dans ces cas, la réaction immunitaire à l'anatoxine tétanique peut ne pas être optimale.

## ADMINISTRATION

Examiner le vaccin avant de l'utiliser afin de déceler la présence de particules étrangères et/ou d'une altération de la couleur. Si tel est le cas, il ne faut pas administrer ce produit.

Pour les renseignements relatifs à l'administration du produit, prière de consulter l'édition courante du *Guide canadien d'immunisation* ou le site Web de Santé Canada.

BIEN AGITER LA FIOLE afin de répartir uniformément la suspension avant de prélever chaque dose. Quand on extrait une dose de vaccin d'une fiole avec bouchon, il ne faut pas enlever le bouchon ni le sceau métallique qui le maintient en place. Les règles d'asepsie doivent être respectées pour le prélèvement de chaque dose. (Voir PRÉCAUTIONS.)

Avant d'administrer le vaccin, nettoyer le point d'injection à l'aide d'un antiseptique approprié.

Administrer le vaccin **par voie intramusculaire**, de préférence dans le deltoïde.

Une fois l'aiguille insérée, tirer sur le piston pour s'assurer qu'elle n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Ne pas remettre les aiguilles dans leurs gaines et les jeter de façon appropriée.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. De plus, il est essentiel que le médecin ou l'infirmière enregistre les vaccinations dans le dossier médical permanent du sujet, en notant le nom de chaque vaccin, la date d'administration, la dose, le nom du fabricant et le numéro de lot.

## CONSERVATION

Conserver entre 2° et 8°C (35° et 46°F). NE PAS CONGELER. Jeter le produit s'il a été exposé au gel.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

Le bouchon de la fiole ne contient pas de caoutchouc de latex naturel.

## PRÉSENTATION

1 fiole de 0,5 mL (monodose)

5 fioles de 0,5 mL (monodoses)

## RÉFÉRENCES

1. Halperin SA, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000;18:1312-19.
2. Gustafsson L, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-components acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
3. Olin P, et al. Randomized controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
4. Data on file at Aventis Pasteur Limited.

5. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Part 1 - General Considerations; Diphtheria Toxoid; Pertussis Vaccine; Tetanus Toxoid. Canadian Immunization Guide, Sixth ed. Her Majesty the Queen in right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada, 2002. p. 1-54;82-6;169-76;208-13.
6. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statement on Pertussis Vaccine. CDR 1997;23(ACS-3):1-12.
7. American Academy of Pediatrics. Active Immunization; Diphtheria; Pertussis; Tetanus. In: Pickering LK, editor. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003 p. 33,263-66,472-86,611-16.
8. Eisen AH, et al. Reaction to tetanus toxoid; report of a case with immunologic studies. N Engl J Med 1963;269:1408-11.
9. White WG, et al. Reactions to tetanus toxoid. J Hyg (Camb.) 1973;71:283-97.
10. Edsall G, et al. Excessive use of tetanus toxoid boosters. JAMA 1967;202:17-9.
11. Reactions to tetanus toxoid. Br Med J 1974;1:48 (Editorial).
12. Blumstein GI, Kreithen H. Peripheral neuropathy following tetanus toxoid administration. JAMA 1966;198:166-67.
13. Tsairis P, et al. Natural history of brachial plexus neuropathy; report on 99 patients. Arch Neurol 1972;27:109-17.
14. Stratton KR, et al, editors. Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality. Washington: National Academy Press. 1994. p.67-117.
15. CDC Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45(RR-12):1-35.
16. Rutledge SL, Snead OC. Neurological complications of immunizations. J Pediatr 1986;109:917-24.
17. Wilson GS. Allergic manifestations: Post-vaccinal neuritis. In: Hazards of Immunization based on University of London Heath Clark Lectures 1966. London; Athlone Press 1967:153-6.
18. Cody CL, et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. Pediatr 1981;68:650-60.
19. Schlenska GK. Unusual neurological complications following tetanus toxoid administration. J Neurol 1977;215:299-302.
20. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. MMWR 1991;40(RR-10):1-28.

Service d'information sur les vaccins: 1-888-621-1146 ou 416-667-2779.

Visitez notre site [www.aventispasteur.ca](http://www.aventispasteur.ca)

La monographie du produit sera fournie sur demande.

Renseignements sur le produit en date d'août 2004.

Fabriqué par:

**Aventis Pasteur Limited**

Toronto, Ontario, Canada

R3-0804