

CCDR  RMTTC

1 February 2007 • Volume 33 • ACS-1

le 1^{er} février 2007 • Volume 33 • DCC-1

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†****STATEMENT ON THE RECOMMENDED USE OF PENTAVALENT AND HEXAVALENT VACCINES****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

Combination vaccines against diphtheria, pertussis, polio, tetanus and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infections have become the standard for routine primary immunization of infants in Canada⁽¹⁾. Since the approval of such vaccines containing acellular pertussis antigens in 1997, only one manufacturer (sanofi pasteur) has provided this combination vaccine to Canadians, as Pentacel®. In 2000, Pediacel®, also manufactured by sanofi pasteur, was approved for use in Canada but has not been marketed. Like its monovalent constituent vaccines,

***Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.-N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), E. Holmes (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. D. Money (SOGC), Dr. P. Orr (AMMI Canada), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. J. Smith (CDC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

Ex-Officio Representatives: Dr. F. Hindieh (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. J.W. Anderson (DND).

†This statement was prepared by Kevin Laupland, Shelley Deeks and Bernard Duval. The primary literature search and study data abstraction were conducted by Vladimir Gilca.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*†****DÉCLARATION SUR L'USAGE RECOMMANDÉ DES VACCINS PENTAVALENTS ET HEXAVALENTS****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) offre constamment à l'Agence de santé publique du Canada des conseils à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent les vaccins devraient également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Les vaccins combinés contre la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite, le tétanos et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont devenus les outils de référence pour la primovaccination systématique des nourrissons au Canada⁽¹⁾. Depuis l'approbation de tels vaccins contenant un composant acellulaire contre la coqueluche en 1997, seul un fabricant (sanofi pasteur) offre ce vaccin combiné sur le marché canadien, sous le nom commercial de Pentacel®. En 2000, Pediacel®, également fabriqué par sanofi pasteur, a été approuvé au Canada, mais n'a pas été commercialisé. Tout comme les vaccins monovalents qui le composent, Pentacel® a été très efficace contre

***Membres :** D^{re} M. Naus (présidente), D^{re} S. Deeks (secrétaire administrative), D^r S. Dobson, D^r B. Duval, D^r J. Embree, M^{me} A. Hanrahan, D^r J. Langley, D^r K. Laupland, D^r A. McGeer, D^r S. McNeil, D^r M.-N. Primeau, D^r B. Tan, D^r B. Warshawsky.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^r J. Carsley (ACPS), E. Holmes (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^r B. Law (CCEC), D^r D. Money (SOGC), D^{re} P. Orr (SCMI Canada), D^r S. Rechner (SCMI), D^r M. Salvadori (SCP), D^r J. Smith (CDC), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r D. Scheifele (CAIRE).

Membres d'office : D^r F. Hindieh (DPBTG), D^r M. Lem (DGSPNI), D^r J.W. Anderson (MDN).

†La présente déclaration a été rédigée par Kevin Laupland, Shelley Deeks et Bernard Duval. Le survol original de la littérature et le résumé de l'étude des données ont été effectués par Vladimir Gilca.

Pentacel® has been highly successful in controlling these infectious diseases in Canada but has the additional benefit of fewer injections. However, in 2004, serious supply difficulties arose in Canada because of production problems experienced by sanofi pasteur.

In 2004, GlaxoSmithKline (GSK) received approval in Canada for two multivalent vaccines: a pentavalent (Infanrix™-IPV/Hib) vaccine and a hexavalent (Infanrix™-hexa) vaccine that also protects against hepatitis B. These products have been available for years in most European Union countries and more recently in Australia. The approval of a second manufacturer supplying infant combination vaccines in Canada now provides choice among products for vaccination programs and has the potential to safeguard against supply shortages that could result if there is a problem with one of the manufacturer's products. The decision to use a particular manufacturer's product and the possibility of product interchangeability require comparison of their efficacy, effectiveness and safety.

This statement reviews the composition and clinical evidence for efficacy of the multivalent products from the two manufacturers and provides recommendations for their use. It also updates information provided in the 1 February, 2005, NACI Statement on the 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⁽²⁾.

Pentavalent and hexavalent preparations approved for use in Canada

In Canada, two manufacturers, sanofi pasteur (Pentacel® and Pediacel®) and GSK (Infanrix™-IPV/Hib), supply combined pentavalent vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Hib. GSK supplies a hexavalent vaccine against these infections and hepatitis B (Infanrix™-hexa). The composition of the four products is shown in Table 1⁽²⁾. The pentavalent vaccines are thimerosal-free (thimerosal is used in the manufacture of hepatitis B vaccine, and trace amounts may be present in Infanrix™-hexa), and all the pentavalent and hexavalent vaccines must be stored between +2° C and +8° C. Given the similarities among different vaccines, their trade names will be used in this statement to minimize product confusion.

Pentacel®

Since 1997, Pentacel® has been used in Canada for the three-dose primary series (2, 4 and 6 months of age) and 18-month booster dose⁽¹⁾. It is approved for use in children from 2 months of age until their 7th birthday. Pentacel® is reconstituted immediately before administration by combining a lyophilized powder containing polyribosyl ribitol phosphate conjugated to tetanus protein (PRP-T) vaccine (Act-Hib®) with Quadracel®, a liquid product containing acellular pertussis vaccine, adsorbed diphtheria and tetanus toxoids, and inactivated polio vaccine. The pertussis vaccine has five antigens: pertussis toxoid (PT), filamentous hemagglutinin (FHA), pertactin (PRN) and fimbrial proteins 2 and 3 (FIM2 and FIM3). The diphtheria and tetanus toxoids are detoxified with formaldehyde. The three poliovirus types are propagated in human diploid cells and formalin inactivated.

ces maladies infectieuses au Canada, mais offre l'avantage additionnel de requérir moins d'injections. Toutefois, en 2004, le Canada a éprouvé de graves difficultés d'approvisionnement en raison des problèmes de production qu'a connus sanofi pasteur.

En 2004, GlaxoSmithKline (GSK) a reçu l'approbation de mettre en marché au Canada deux vaccins multivalents : un vaccin pentavalent (Infanrix^{MC}-VPI/Hib) et un vaccin hexavalent (Infanrix^{MC}-hexa), qui protègent également contre l'hépatite B. Ces produits sont disponibles depuis des années dans la plupart des pays de l'Union européenne et plus récemment en Australie. L'approbation d'un second fournisseur des vaccins combinés pour nourrissons au Canada permet aux programmes de vaccination d'avoir un plus grand choix et pourrait assurer une protection contre les pénuries lorsqu'un fabricant connaît des problèmes avec un de ces produits. La décision d'utiliser le vaccin d'un fabricant donné et l'interchangeabilité des produits dépendent de l'efficacité réelle et potentielle et de l'innocuité de chacun d'eux.

Dans la présente déclaration, nous examinerons la composition et les données cliniques à l'appui de l'efficacité des produits multivalents des deux fabricants et formulerons des recommandations quant à leur utilisation. Nous mettrons également à jour l'information fournie dans la déclaration du CCNI du 1^{er} février 2005 intitulée « Interchangeabilité des vaccins combinés contre la diphtérie, le tétanos, acellulaire contre la coqueluche, contre la poliomyélite, *Haemophilus influenzae* de type b actuellement approuvés au Canada pour les enfants de 7 ans »⁽²⁾.

Vaccins pentavalents et hexavalents dont l'usage est approuvé au Canada

Au Canada, deux fabricants, sanofi pasteur (Pentacel® et Pediacel®) et GSK (Infanrix^{MC}-VPI-Hib), fournissent les trois vaccins combinés pentavalents contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et Hib. Un fabricant (GSK) produit un vaccin hexavalent contre les infections susmentionnées en plus de l'hépatite B (Infanrix^{MC}-hexa). La composition de ces quatre produits est indiquée au tableau 1⁽²⁾. Les vaccins pentavalents ne contiennent pas de thimérosal (le thimérosal est utilisé dans la fabrication du vaccin contre l'hépatite B, et on peut en trouver des quantités infimes dans Infanrix^{MC}-hexa), et tous les vaccins pentavalents et hexavalents doivent être conservés à une température située entre +2 °C et +8 °C. Compte tenu des similitudes entre les différents vaccins, leurs noms commerciaux seront utilisés pour réduire au minimum la confusion entre les produits.

Pentacel®

Depuis 1997, Pentacel® est utilisé au Canada pour la série primaire de trois doses (à l'âge de 2, 4 et 6 mois) et la dose de rappel à l'âge de 18 mois⁽¹⁾. Son usage est approuvé chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à leur 7^e anniversaire. Pentacel® est reconstitué juste avant son administration en mélangeant une poudre lyophilisée renfermant du polyribose ribitol phosphate conjugué à la protéine tétanique (PRP-T) (Act-Hib®) avec Quadracel®, une suspension liquide contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche, 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 FIM3). 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.

Table 1. Composition of penta/hexavalent vaccines licensed for routine immunization of infants in Canada*

Tableau 1. Composition des vaccins pentavalents ou hexavalents homologués pour la vaccination systématique des nourrissons au Canada*

Contents (for each 0.5 mL dose)		Pentacel® (Sanofi Pasteur)	Pediacel® (Sanofi Pasteur)	Infanrix™-IPV/Hib (GlaxoSmithKline)	Infanrix™-hexa (GlaxoSmithKline)
Contenu (pour chaque dose de 0,5 mL)		Pentacel® (sanofi pasteur)	Pediacel® (sanofi pasteur)	Infanrix ^{MC} -VPI/Hib (GlaxoSmithKline)	Infanrix ^{MC} -hexa (GlaxoSmithKline)
Diphtheria toxoid	Anatoxine diphtérique	15 Lf	15 Lf	25 Lf (30 IU)	25 Lf (30 IU)
Tetanus toxoid	Anatoxine tétanique	5 Lf	5 Lf	10 Lf (40 IU)	10 Lf (40 IU)
Pertussis:	Coqueluche :				
Pertussis toxoid	Anatoxine coquelucheuse	20 µg	20 µg	25 µg	25 µg
Filamentous hemagglutinin	Hémagglutinine filamenteuse	20 µg	20 µg	25 µg	25 µg
Pertactin	Pertactine	3 µg	3 µg	8 µg	8 µg
Fimbriae (agglutinogens 2 & 3)	Fimbriae (agglutinogènes 2 et 3)	5 µg	5 µg	none / aucun	none / aucun
Polio:	Polio :				
Type 1	Type 1	40 DU	40 DU	40 DU	40 DU
Type 2	Type 2	8 DU	8 DU	8 DU	8 DU
Type 3	Type 3	32 DU	32 DU	32 DU	32 DU
Hepatitis B	Hépatite B				
AgHBs recombinant	AgHBs recombinant	none / aucun	none / aucun	none / aucun	10 µg
Hib:	Hib :				
PRP	PRP	10 µg	10 µg	10 µg	10 µg
Binding protein		20 µg tetanus toxoid	20 µg tetanus toxoid	30 µg tetanus toxoid	30 µg tetanus toxoid
	Protéine de liaison	20 µg d'anatoxine tétanique	20 µg d'anatoxine tétanique	30 µg d'anatoxine tétanique	30 µg d'anatoxine tétanique
Format		Lyophilized powder	Pre-mixed in ampoule with other components	Lyophilized powder	Lyophilized powder
	Forme	Poudre lyophilisée	Prémélangé dans une ampoule avec d'autres composants	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée
Other contents	Autres ingrédients :				
Aluminum	Aluminium	1.5 mg Al ₃ PO ₄	1.5 mg Al ₃ PO ₄	0.5 mg Al(OH) ₃	0.7 mg Aluminum salts / Sels d'aluminium
2-phenoxyethanol	2-phénoxyéthanol	0.6% v/v	0.6% v/v	2.5 mg	2.5 mg
Tween 80	Tween 80	10 ppm (by calculation)	Less than 0.1% (by calculation)		
Other		10 ppm (par calcul)	Moins de 0,1 % (par calcul)		
	Bovine serum:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 50 ng ▪ trace amounts of formaldehyde ▪ Trace amounts of polymyxin B and neomycin may be present from the cell growth medium 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 50 ng ▪ trace amounts of formaldehyde ▪ Trace amounts of neomycin, streptomycin and polymyxin B may be present in the final product 	Lactose (as stabilizer): <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12.6 mg ▪ sodium chloride: 4.5 mg. ▪ Residual formaldehyde, polysorbate 80, M199 (as stabilizer), potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, glycine and trace amounts of neomycin sulfate and polymyxin sulfate 	Lactose (as stabilizer): <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12.6 mg ▪ sodium chloride: 4.5 mg. ▪ Residual formaldehyde, polysorbate 80, M199 (as stabilizer), potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, glycine, and trace amounts of neomycin sulfate and polymyxin sulfate
	Autre	Sérum bovin : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 50 ng ▪ Quantités de formaldéhyde à l'état de traces. ▪ Des quantités infimes de polymyxine B et de néomycine peuvent avoir été transférées du milieu de croissance cellulaire 	Sérum bovin : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 50 ng ▪ Quantités de formaldéhyde à l'état de traces. ▪ Des quantités infimes de streptomycine et de polymyxine B peuvent être présentes dans le produit final 	Lactose (comme agent stabilisant) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12.6 mg ▪ Chlorure de sodium : 4,5 mg ▪ Résidus de formaldéhyde, 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 	Lactose (comme agent stabilisant) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12.6 mg ▪ Chlorure de sodium : 4,5 mg ▪ Résidus de formaldéhyde, 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

*Adapted from NACI¹⁰.

PRP = polyribosyl ribitol phosphate, Lf = limits of flocculation, DU = D-antigen units.

Note: The Hib component of Pentacel® and Infanrix™-IPV-HIB are also marketed separately as Act-Hib® and Hiberix™ respectively. When used separately, a diluent is provided. When used as part of the pentavalent product, Act-HIB™ is reconstituted with Quadracel® to make Pentacel®, and Hiberix™ is reconstituted with Infanrix™-IPV to make Infanrix™-IPV-Hib. When used as part of the hexavalent product, Hiberix™ is reconstituted with Pediarix™ (DTaP-HBV-IPV).

All four vaccines have to be stored between +2°C and +8°C. The vaccines have to be discarded if frozen.

*Adaptation du CCNI¹².

PRP = polyribosyl ribitol phosphate, Lf = limites de floculation, UD = unités d'antigènes D.

Remarque : Le composant Hib de Pentacel® et celui d'Infanrix™-VPI/Hib sont également commercialisés séparément sous la marque Act-HIB® et Hiberix^{MC}, respectivement. Lorsqu'ils sont utilisés séparément, un diluant est fourni. Lorsqu'ils font partie d'un produit pentavalent, Act-HIB® est reconstitué avec Quadracel® pour former Pentacel®, Hiberix^{MC} est reconstitué avec Infanrix^{MC}-VPI pour former Infanrix^{MC}-VPI/Hib. Lorsqu'ils sont intégrés dans le produit hexavalent, Hiberix^{MC} est reconstitué avec Pediarix® (DCaT-VHB-VPI).

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

Pediacel®

Pediacel® was approved for use in Canada in 2000 for the three-dose primary series and 18-month booster dose. It is approved for use in children from 2 months of age until their 7th birthday. It differs from Pentacel® in that the Hib component is pre-mixed in a liquid formulation with the other components in an ampoule. Therefore reconstitution is not required before vaccine administration. While the concentrations and types of the three poliovirus strains in Pediacel® are identical to those in Pentacel®, they are grown in vero monkey kidney cell lines. The pertussis vaccine contains the five component antigens at the same concentrations as in Pentacel®; the amounts of tetanus and diphtheria toxoids are also the same.

Infanrix™-IPV-Hib

Infanrix™-IPV-Hib is approved for use in children between 6 weeks and < 5 years of age. It is a pentavalent vaccine and requires reconstitution before administration. This is done by combining a lyophilized powder containing PRP-T vaccine (Hiberix®) with Infanrix™-IPV, a product composed of acellular pertussis, adsorbed diphtheria and tetanus toxoids, and inactivated polio vaccines. This vaccine differs from the sanofi pasteur vaccines in that the pertussis portion is derived from three antigens: PT, PRN and FHA. The concentration of each of these antigens is 5 µg greater than in the five-component pertussis vaccines manufactured by sanofi pasteur. The vaccine contains no FIM2 or FIM3. The tetanus and diphtheria concentrations are 5 Lf and 10 Lf (limits of flocculation) greater per dose respectively than in the sanofi pasteur products.

Infanrix™-hexa

Infanrix™-hexa is approved for use in children between 6 weeks and 2 years of age. This hexavalent combined diphtheria and tetanus toxoid, acellular pertussis, recombinant hepatitis B virus (HBV), inactivated poliomyelitis and PRP-T Hib vaccine requires reconstitution before administration. This is done by mixing a single-dose, pre-filled syringe of Pediarix™ (DTaP-HBV-IPV suspension for injection) and single dose vial of powdered Hib conjugate (Hiberix® lyophilized powder).

Assessment of efficacy

Literature search

In order to identify prospective clinical trials evaluating the efficacy of the four approved vaccines a systematic search of MEDLINE (January 1966 to August 2006) and EMBASE (January 1966 to August 2006) was conducted. Keywords included both the trade names of the vaccines and the widely recognized abbreviations for their components. A total of 82 full text articles were identified and reviewed. Studies involving preparations not approved for use in Canada were excluded. Articles containing both primary series vaccination and/or first booster dose results were selected for detailed data extraction. A total of 20 publications reporting 22 clinical trials' results on the immunogenicity and/or reactogenicity of Pentacel®, Pediacel®, Infanrix™-IPV/Hib and Infanrix™-hexa were retained for the purpose of this report⁽³⁻²²⁾.

Pediacel®

Pediacel® a été homologué au Canada en 2000 pour la série primaire de trois doses et la dose de rappel à l'âge de 18 mois. Son usage est approuvé chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois jusqu'au 7^e anniversaire. Il diffère de Pentacel® en ce que le composant Hib est prémélangé sous forme liquide dans une ampoule contenant les autres composants. Il n'a donc pas besoin d'être reconstitué avant d'être administré. Bien que les concentrations et les types des trois souches de poliovirus dans Pediacel® soient identiques à ceux de Pentacel®, 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 dans Pentacel®; les quantités d'anatoxines tétanique et diphtérique sont également similaires.

Infanrix^{MC}-VPI-Hib

Infanrix^{MC}-VPI-Hib est approuvé pour les enfants de 6 semaines à < 5 ans. C'est un vaccin pentavalent qui doit être reconstitué avant d'être administré. Pour ce faire, on combine une poudre lyophilisée contenant le vaccin PRP-T (Hiberix®) avec Infanrix^{MC}-VPI, produit composé d'un vaccin acellulaire contre la coqueluche, d'anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées et du vaccin inactivé contre la polio. Ce vaccin diffère des vaccins de sanofi pasteur en ce que le composant anticoquelucheux est dérivé de trois antigènes : AC, PRN et FHA. Les concentrations de chacun de ces antigènes dépassent de 5 µg celles que l'on retrouve dans les vaccins à cinq composants anticoquelucheux fabriqués par sanofi pasteur. Le vaccin ne contient pas de FIM2 ni de FIM3. Les concentrations des anatoxines tétanique et diphtérique dépassent de 5 Lf et de 10 Lf (limites de flocculation) par dose, respectivement, celles contenues dans les produits de sanofi pasteur.

Infanrix^{MC}-hexa

L'usage d'Infanrix^{MC}-hexa est approuvé pour les enfants de 6 semaines à 2 ans. Ce vaccin hexavalent qui combine les anatoxines diphtérique et tétanique, le vaccin acellulaire contre la coqueluche, le vaccin recombinant contre l'hépatite B (VHB), le vaccin inactivé contre la polio et le vaccin PRP-T contre Hib doit être reconstitué avant d'être administré. Pour ce faire, on mélange la dose unique de la seringue préremplie de Pediarix® (suspension injectable de DCaT-VHB-VPI) avec le contenu d'un flacon unidose du vaccin conjugué en poudre contre Hib (poudre lyophilisée Hiberix®).

Évaluation de l'efficacité

Dépouillement de la littérature

Afin de retracer les essais cliniques prospectifs évaluant l'efficacité des quatre vaccins homologués, une recherche systématique dans MEDLINE (janvier 1966 à août 2006) et dans EMBASE (janvier 1966 à août 2006) a été effectuée. On retrouvait parmi les mots clés les noms commerciaux des vaccins et les abréviations très connues de leurs composants. En tout, 82 articles dans leur version intégrale ont été retracés et examinés. Les études portant sur des préparations non homologuées au Canada ont été exclues. Les articles traitant à la fois de la primovaccination ou de la première dose de rappel ont été sélectionnés pour l'extraction de données plus détaillées. En tout, 20 publications faisant état des résultats de 22 essais cliniques sur l'immunogénicité ou la réactogénicité de Pentacel®, Pediacel®, Infanrix^{MC}-VPI/Hib et Infanrix^{MC}-hexa ont été retenues pour les besoins du présent rapport⁽³⁻²²⁾.

Evidence for vaccine efficacy

No single clinical trial has compared a full series of the different pentavalent products produced by the two manufacturers. One study randomized booster dosing using Pentacel® and Infanrix™-IPV-Hib in infants and toddlers previously immunized with three doses of Pentacel® and found similar immunogenicity⁽²⁰⁾. A direct assessment between these two products as primary series has not been performed, and an evaluation of vaccine efficacy is primarily dependent on assessment of serologic responses in different studies. A large number of clinical trials and long-term field epidemiologic data have demonstrated high efficacy/ effectiveness of different DTaP-based combination vaccines⁽²³⁾. The efficacy of the other components, particularly Hib when given in combined vaccines, is a subject of continued scientific discussion⁽²⁴⁻²⁸⁾. Important short- and medium-term effectiveness of at least three out of the four vaccines of interest, excluding Pediacel®, have been reported^(29,30). Taking into consideration the very close similarity of Pediacel® and Pentacel®, one can expect comparable effectiveness. It should be noted that trials have not been conducted in selected populations, such as the Canadian Aboriginal population, and further data are needed.

Serologic response to component antigens

Diphtheria: One month after completion of the three-dose primary vaccination series, $\geq 97\%$ of vaccinees in all studies achieved at least ≥ 0.01 IU/mL of antibodies against diphtheria, the level considered protective, regardless of the type of vaccine used. Across studies, antibody geometric mean concentration (GMC) varied from 0.1 IU/mL to 9.6 IU/mL, and GMC < 1 IU/mL was observed in only three studies^(3,8,31) with three different vaccines (Pediacel®, Infanrix™-IPV-Hib and Infanrix™-hexa). In these three studies, the vaccines were administered at 2, 3 and 4 months of age. The highest antibody titres (9.6 IU/mL) were observed in a study with Infanrix™-hexa⁽¹⁵⁾, when the vaccine was administered using a 2, 4 and 6 month schedule. In all studies assessing booster response, 100% of vaccinees had an antibody titre superior to 0.1 IU/mL (GMC range 3.4 to 6.9 IU/mL) 1 month after the booster dose, regardless of the type of vaccine used.

Tetanus: One month after completion of the three-dose primary series, at least 99% of vaccinees had an antibody titre of ≥ 0.1 IU/mL, the level considered protective, regardless of the type of vaccine used. Only in one study⁽⁵⁾ with Pentacel® vaccine given at 2, 4 and 6 months of age was the GMC < 1 IU/mL (0.9 IU/mL). In this study, Pentacel® was administered concurrently with the HBV vaccine, given in different limbs (thighs), and serologic testing was performed 8 weeks after the third dose. In all the other studies antibody titres varied from 1.5 IU/mL to 5.7 IU/mL. In booster studies, antibody titres did not appear to depend on the primary series schedule or type of vaccine used. Observed seroprotection rates were 100% in all studies, regardless of the primary vaccination schedule or type of vaccine used.

Poliovirus: In all but one study, 1 month after completion of the three-dose primary series at least 95% of vaccinees had a seroprotective level ($\geq 1:8$ reciprocal dilution) of antibodies against all three types of poliovirus. The exception was a study using Pentacel® administered concurrently with the HBV vaccine at 2, 4 and 6 months of age, given in different limbs (thighs), in which serologic testing was performed 8 weeks after the third dose⁽⁵⁾. Between 85% and 92.5% of subjects had a seroprotective level of antibodies against the three types of poliovirus. In this

Données à l'appui de l'efficacité des vaccins

Dans aucun essai clinique, on n'a comparé une série complète des vaccins pentavalents différents produits par les deux fabricants. Dans une étude, on a administré au hasard une dose de rappel en utilisant Pentacel® et Infanrix^{MC}-VPI-Hib à des nourrissons ou bambins qui avaient déjà reçu trois doses de Pentacel® et l'on a conclu que l'immunogénicité des deux produits était similaire⁽²⁰⁾. Aucune évaluation directe de ces deux produits utilisés pour la primovaccination n'a été effectuée; or, pour évaluer l'efficacité des vaccins, il faut en premier lieu que les réponses sérologiques aient été évaluées dans différentes études. Un grand nombre d'essais cliniques et de données épidémiologiques recueillies sur le terrain pendant une longue période ont démontré la grande efficacité réelle et potentielle de différents vaccins combinés DCaT⁽²³⁾. L'efficacité d'autres composants, en particulier Hib, lorsqu'ils sont administrés dans des vaccins combinés fait l'objet de discussions scientifiques constantes⁽²⁴⁻²⁸⁾. La grande efficacité à court et à moyen terme d'au moins trois des quatre vaccins étudiés, à l'exception de Pediacel®, a été signalée^(29,30). Si l'on prend en considération la très grande similarité de Pediacel® et de Pentacel®, on pourrait s'attendre à une efficacité comparable. Il convient de noter que les essais n'ont pas été effectués dans des populations sélectionnées, telles que la population autochtone canadienne; d'autres données doivent être recueillies.

Réponse sérologique aux différents composants antigéniques

Anatoxine diphtérique : Un mois après la fin de la série primaire de trois doses, $\geq 97\%$ des vaccinés dans toutes les études avaient obtenu un titre au moins $\geq 0,01$ UI/mL d'anticorps contre la diphtérie, niveau jugé protecteur, peu importe le type de vaccin utilisé. D'une étude à l'autre, la concentration moyenne géométrique (CMG) d'anticorps variait de 0,1 UI/mL à 9,6 UI/mL, et une CMG de < 1 UI/mL a été observée dans seulement trois études^(3,8,31) avec trois vaccins différents (Pediacel®, Infanrix^{MC}-VPI-Hib et Infanrix^{MC}-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^{MC}-hexa⁽¹⁵⁾, lorsque le vaccin a été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Dans toutes les études évaluant la réponse à la vaccination de rappel, 100 % des vaccinés présentaient un titre d'anticorps supérieur à 0,1 UI/mL (CMG de 3,4 à 6,9 UI/mL) 1 mois après la dose de rappel, peu importe le type de vaccin utilisé.

Anatoxine tétanique : Un mois après la fin de la série primaire de trois doses, au moins 99 % des vaccinés possédaient un titre d'anticorps $\geq 0,1$ UI/mL, niveau jugé protecteur, peu importe le type de vaccin utilisé. Dans une étude seulement⁽⁵⁾ sur le vaccin Pentacel® administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la CMG était de < 1 UI/mL (0,9 UI/mL). Dans cette étude, Pentacel® 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. Dans toutes les autres études, les titres d'anticorps variaient entre 1,5 UI/mL et 5,7 UI/mL. Dans les études sur la vaccination de rappel, les titres d'anticorps ne semblaient pas dépendre du calendrier de primovaccination ni du type de vaccin utilisé. Les taux de séroprotection observés atteignaient 100 % dans toutes les études, quels que soient le calendrier de primovaccination ou le type de vaccin utilisé.

Antigènes de poliovirus : Dans toutes les études sauf une, on a observé que 1 mois après la série primaire de trois doses, au moins 95 % des vaccinés avaient un titre d'anticorps séroprotecteur ($\geq 1:8$ inverse de dilution) contre les trois types de poliovirus. Dans l'étude qui faisait exception, on avait administré Pentacel® en même temps que le vaccin VHB à l'âge de 2, 4 et 6 mois, dans des membres différents (cuisses), et les tests sérologiques avaient été effectués 8 semaines après la troisième dose⁽⁵⁾. Entre 85 % et 92,5 % des sujets avaient un titre d'anticorps séroprotecteur contre les trois types de poliovirus. Dans cette étude, Prevnar® a également été administré

study, Prevnar® was also given, at 3, 5 and 7 months of age. It is important to note that serologic testing was performed at 8 weeks rather than 4 weeks in this study. At 8 weeks, antibody levels are beginning to decline, making comparisons with studies in which testing was performed at 4 weeks more difficult⁽⁵⁾. Variations in geometric mean titre (GMT) were observed among different studies and for different poliovirus types. These variations may be due to differences in vaccination schedules, study populations, laboratory techniques or interpretation of results. However, despite the variation, high neutralizing antibody GMTs against all three types of poliovirus were observed in all studies. In studies assessing booster response, seroprotection rates to the three polioviruses 1 month after the booster dose were 99% to 100% regardless of the type of vaccine used. Antibody GMTs were in the high ranges (976 NA/mL to 3,697 NA/mL).

Haemophilus influenzae type b: On the basis of antibody levels in study children who do not develop invasive Hib disease, it is estimated that an antibody level of 0.10 µg/mL or 0.15 µg/mL at the time of Hib exposure is necessary in order to be protected from invasive disease. Given the demonstrated waning of antibody levels over time, it is suggested that a post-immunization level of 1 µg/mL is required for long-term protection, to ensure that there is a minimal level of 0.10 µg/mL during the second year of life. It is increasingly questioned, however, whether these benchmark levels, derived from studies of unconjugated PRP vaccines, are equally applicable to antibody responses produced by conjugated vaccines. Not only do the conjugated vaccines stimulate higher antibody responses but as well there is an associated maturation of the immune response (i.e. increased functional capacity of the antibodies) that results in increased avidity of the antibodies before and after the booster challenge. Moreover, the levels obtained with the DTaP-based Hib combinations are still within the broad range of antibody titres achieved with other approved Hib conjugates administered separately.

One month after the third dose of vaccine, the seroconversion rates to PRP (≥ 0.15 µg/mL anti-PRP) varied between 78% and 100% in 19 studies; the rate was $\geq 95\%$ in all but four studies^(3,5,6,31). In two of these studies the vaccine used was Pentacel®^(5,6), and it was given at 2, 4 and 6 months of age. In both of the studies, vaccine was given concurrently with HBV vaccine, and 78% and 83% of subjects respectively achieved protective levels. In the two other studies with $< 95\%$ response rates to PRP, the vaccination schedules were at ages 2, 3 and 4 months, and response rates were 93% with Pediacel® and 91% with Infanrix™-hexa^(6,31). In general, higher vaccine response rates, of 95% to 100%, were observed in studies with a 2, 4 and 6 month schedule as compared with compressed schedules of either 2, 3 and 4 months or 3, 4 and 5 months. An anti-PRP level of ≥ 1 µg/mL was achieved by 43% to 97% of vaccinees. A lower proportion of children vaccinated according to the compressed schedules (60% to 77%) achieved this antibody level than those vaccinated according to a 2, 4 and 6 months schedule (82% to 97%). The exception was the study discussed previously that used a 2, 4 and 6 month schedule in which Pentacel® was given concurrently with HBV vaccine and serologic testing was performed at 8 weeks⁽⁵⁾. Only 43% achieved an anti-PRP level of ≥ 1 µg/mL. The anti-PRP GMT ranged from 0.6 µg/mL to 11.4 µg/mL in all studies, depending on the schedule and the population.

In studies assessing booster response, the anti-PRP antibody level of ≥ 0.15 µg/mL was observed in 99% to 100% of vaccinees after

à l'âge de 3, 5 et 7 mois. Il importe de noter que, dans cette étude, les tests sérologiques ont été effectués après 8 semaines plutôt qu'après 4 semaines. Après 8 semaines, les titres d'anticorps commencent à décliner, ce qui fait qu'il est plus difficile d'effectuer des comparaisons avec les études où les tests sérologiques ont été réalisés après 4 semaines⁽⁵⁾. Des variations des titres moyens géométriques (TMG) ont été observées d'une étude à l'autre 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 cette variation, des TMG élevés d'anticorps neutralisants contre les trois types de poliovirus ont néanmoins été enregistrés dans toutes les études. Dans les études évaluant la réponse à la vaccination de rappel, les taux de séroprotection contre les trois poliovirus 1 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 (entre 976 AN/mL et 3 697 AN/mL).

Composant contre Haemophilus influenzae de type b : Se basant sur les titres d'anticorps relevés chez les enfants étudiés qui n'ont pas développé une maladie invasive à Hib, on estime qu'un titre d'anticorps de 0,10 µg/mL ou de 0,15 µg/mL d'anticorps au moment de l'exposition à Hib est nécessaire pour conférer une protection contre la maladie invasive. Compte tenu de la baisse démontrée des titres d'anticorps avec le temps, il semble qu'un titre post-immunisation de 1 µg/mL est nécessaire pour une protection à long terme afin de s'assurer que le titre demeure à un niveau minimal de 0,10 µg/mL durant la deuxième année de vie. On se demande de plus en plus, cependant, si ces niveaux de référence, tirés d'études sur des vaccins PRP non conjugués s'appliquent également aux réponses immunitaires produites par des 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 induits par les vaccins combinés DCaT-Hib demeurent dans la gamme des titres d'anticorps obtenus après l'administration séparée d'autres vaccins conjugués contre Hib approuvés.

Un mois après la troisième dose du vaccin, les taux de réponse à la PRP ($\geq 0,15$ µg/mL d'anticorps anti-PRP) variaient de 78 % à 100 % dans 19 études; le taux était $\geq 95\%$ dans toutes les études sauf quatre^(3,5,6,31). Dans deux de ces études, le vaccin utilisé était Pentacel®^(5,6) et il avait été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Dans ces deux études, le vaccin a été donné en même temps que le vaccin VHB, et 78 % et 83 % des sujets, respectivement, avaient obtenu des titres protecteurs. Dans les deux autres études où les taux de réponse à la PRP étaient de $< 95\%$, le vaccin avait été administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois et les taux de réponse s'élevaient à 93 % après Pediacel® et à 91 % après Infanrix^{MC}-hexa^(6,31). En général, des taux de réponse plus élevés, de l'ordre de 95 % à 100 %, ont été observés dans d'autres études où le vaccin avait été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, plutôt que suivant des calendriers comprimés (2, 3 et 4 mois ou 3, 4 et 5 mois). Un titre d'anticorps anti-PRP ≥ 1 µg/mL a été obtenu par 43 % à 97 % des vaccinés. Une proportion plus faible (60 % à 77 %) d'enfants vaccinés selon les calendriers comprimés ont obtenu ce titre d'anticorps comparativement à ceux qui avaient été vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois (82 % à 97 %). La seule exception était l'étude dont nous avons discuté précédemment où le vaccin Pentacel® avait été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois en même temps que le vaccin VHB et où les tests sérologiques avaient été effectués après 8 semaines⁽⁵⁾. Seulement 43 % des sujets ont obtenu un titre d'anticorps anti-PRP ≥ 1 µg/mL. Dans toutes les études, les TMG d'anticorps anti-PRP variaient de 0,6 µg/mL à 11,4 µg/mL en fonction du calendrier et de la population.

Dans les études évaluant la réponse à la vaccination de rappel, on a observé un titre d'anticorps anti-PRP de $\geq 0,15$ µg/mL chez 99 % à 100 % des

a booster dose, independently of the vaccine originally used in the primary series or as booster dose. The proportion of vaccinees with an anti-PRP level ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ was reported in four booster studies and varied from 94% to 100%. In studies with InfanrixTM administered in a 2, 4 and 6 months primary series schedule, 99% to 100% of vaccinees achieved an anti-PRP level of ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ after a booster dose. In a Canadian study on the interchangeability of two vaccines following a three-dose Pentacel[®] series, 98.4% and 100% (p value > 0.05) in the Pentacel[®] and InfanrixTM-IPV/Hib booster groups respectively had an anti-PRP titre of ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ ⁽²⁰⁾. In this study the InfanrixTM-IPV/Hib group had lower GMC than the Pentacel[®] booster group (19.1 $\mu\text{g/mL}$ vs 29.0 $\mu\text{g/mL}$ respectively).

Pertussis: There is no agreement on serologic correlates of protection for pertussis. Different interpretations of the serologic response to pertussis antigens have been used in analyzed studies. In addition to issues surrounding non-standardized and non-validated serologic assessment of efficacy, vaccine components differ among manufacturers. Sanofi pasteur products contain PT, FHA, PRN, and FIM2 and FIM3. GSK products only include PT, FHA and PRN, but each component is at a 5 μg higher concentration. While clinical trial data suggest comparable efficacy between three- and five-component monovalent pertussis vaccines against culture-confirmed pertussis with at least 21 days of cough, five-component vaccines may provide enhanced protection against milder disease⁽³²⁾. No published clinical trials have directly compared the clinical efficacy of a full series of different pentavalent vaccines containing either three or five acellular pertussis components.

The vaccine response (VR) was determined as appearance of antibodies in subjects seronegative before vaccination or, at a minimum, maintenance of pre-vaccination antibody concentrations in subjects who were initially seropositive, or a four-fold rise in antibody titres. The VR in all studies except one was greater than 90% and 95% to PT and PRN respectively. The VR to FHA varied from 77% to 100%. The exception was a study using Pentacel[®] administered concurrently with the HBV vaccine at 2, 4 and 6 months of age, given in different limbs (thighs), in which serologic testing was performed 8 weeks after the third dose⁽⁵⁾. The VR to PT, PRN and FHA was 80%, 78% and 57% respectively. Published results seem to indicate a higher GMC to PT in those vaccinated with Pediacel[®] and higher GMC to PRN and FHA in those vaccinated with InfanrixTM-IPV/Hib and InfanrixTM-hexa. The anti-pertussis FIM2 and FIM3 levels were reported in two studies involving Pediacel[®]^(10,11). A 4-fold increase of FIM2 and FIM3 antibody level was observed in 100% of subjects. GSK products do not contain FIM2 and FIM3, and therefore antibody responses to these antigens have not been assessed. In studies assessing booster response, VR varied from 91% to 100%, 90% to 100% and 95% to 100% for PT, FHA and PRN respectively. In these studies, the antibody GMC to PT, FHA and PRN varied from 12 EU/mL to 100 EU/mL, 132 EU/mL to 521 EU/mL and 167 EU/mL to 664 EU/mL respectively.

Hepatitis B: Seroprotection rates against hepatitis B were measured in several studies with pentavalent vaccines (Pentacel[®] and InfanrixTM-IPV-Hib) in which hepatitis B vaccine (Recombivax-HB[®] or Engerix[®]-B) was administered concurrently in different limbs (thighs) and in studies with InfanrixTM-hexa^(5,8). HBV anti-

vaccinés après la dose de rappel, peu importe le vaccin initialement utilisé pour la série primaire ou administré en rappel. La proportion de vaccinés qui présentaient un titre d'anticorps anti-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ a été mentionnée dans quatre études sur la vaccination de rappel et variait entre 94 % et 100 %. Dans les études où la série primaire d'Infanrix^{MC} 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 $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ après une dose de rappel. Dans une étude canadienne sur l'interchangeabilité de deux vaccins après une série de trois doses de Pentacel[®], 98,4 % des sujets dans le groupe ayant reçu Pentacel[®] et 100 % (valeur $p > 0,05$) de ceux dans le groupe ayant reçu Infanrix^{MC}-VPI/Hib ont obtenu un titre $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ ⁽²⁰⁾. Dans cette étude, le groupe ayant reçu Infanrix^{MC}-VPI/Hib avait une CMG moins élevée que le groupe ayant reçu Pentacel[®] pour la dose de rappel (19,1 $\mu\text{g/mL}$ c. 29,0 $\mu\text{g/mL}$, respectivement).

Antigènes coquelucheux : Il n'y a aucun consensus en ce qui concerne les titres sérologiques assurant une protection contre la coqueluche. Différentes interprétations de la réponse sérologique aux antigènes coquelucheux ont été utilisées dans les études analysées. Aux problèmes entourant l'évaluation sérologique non standardisée et non validée de l'efficacité s'ajoute le fait que les composants vaccinaux diffèrent d'un fabricant à l'autre. Les produits de sanofi pasteur contiennent l'AC, la FHA, la PRN et les FIM2 et FIM3. Les produits de GSK ne renferment que l'AC, la FHA et la PRN, mais la concentration de chaque composant est supérieure (5 μg de plus). Bien que les données d'essais cliniques semblent indiquer que les vaccins monovalents à trois composants et à cinq composants anticoquelucheux ont une efficacité comparable contre la coqueluche confirmée par une culture et accompagnée d'une toux qui persiste depuis au moins 21 jours, les vaccins à cinq composants peuvent conférer une protection accrue contre les formes plus bénignes de la maladie⁽³²⁾. Dans aucun essai clinique publié, on n'a comparé directement l'efficacité clinique d'une série complète de vaccins pentavalents différents contenant le vaccin acellulaire à trois ou à cinq composants.

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 multiplication par quatre des titres d'anticorps. Dans toutes les études sauf une, la RV était de plus de 90 % et de 95 % contre l'AC et la PRN, respectivement. La RV à la FHA variait de 77 % à 100 %. La seule exception était une étude où le vaccin Pentacel[®] avait été administré en même temps que le vaccin VHB à l'âge de 2, 4 et 6 mois, dans des membres différents (cuisses) et où les tests sérologiques avaient été effectués 8 semaines après la troisième dose⁽⁵⁾. La RV à l'AC, à la PRN et à la FHA était de 80 %, 78 % et 57 %, respectivement. Selon les résultats publiés, il semble que la CMG des anticorps anti-AC soit plus élevée chez les personnes ayant reçu Pediacel[®] et que la CMG contre la PRN et la FHA soit supérieure chez celles qui ont reçu Infanrix^{MC}-VPI/Hib et Infanrix^{MC}-hexa. Les anticorps dirigés contre les antigènes coquelucheux FIM2 et FIM3 ont été mesurés dans deux études sur Pediacel[®]^(10,11). Une multiplication par 4 du titre d'anticorps anti-FIM2 et anti-FIM3 a été observée chez 100 % des sujets. Les produits de GSK ne contiennent pas de FIM2 et FIM3 et, partant, les réponses immunitaires à ces antigènes n'ont pas été évaluées. Dans des études évaluant la réponse à la vaccination de rappel, la RV variait de 91 % à 100 %, de 90 % à 100 % et de 95 % à 100 %, pour l'AC, la FHA et la PRN, respectivement. Dans ces études, 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.

Composant contre l'hépatite B : Les taux de séroprotection contre l'hépatite B ont été mesurés dans plusieurs études sur les vaccins pentavalents (Pentacel[®] et Infanrix^{MC}-VPI-Hib), où le vaccin contre l'hépatite B (Recombivax-HB[®] ou Engerix[®]-B) a été administré en même temps, mais dans des membres différents (cuisses), ainsi que dans des

body levels ≥ 10 mIU/mL are considered protective. Sero-protection rates in all studies varied between 95% and 100% regardless of the type of vaccine used. The GMC varied from 169 mIU/mL to 439 mIU/mL when Recombivax® 5 µg vaccine was used concurrently with Pentacel® vaccine⁽⁵⁾ or when vaccines were administered according to the compressed schedule (2, 3 and 4 months)^(11,31). In studies that used a 2, 4 and 6 month schedule, the GMC varied between 867 mIU/mL and 1,827 mIU/mL. In these latter studies Engerix®-B 10 µg vaccine was used concurrently with Infanrix™-IPV-Hib or as a component part of Infanrix™-hexa. In two studies assessing booster response, after three doses of Infanrix™-hexa, rates of seroprotection were 96% and 98% for hepatitis B, and after the fourth booster dose of Infanrix™-hexa they were 99% to 100%, and high anti-HBs (antibody to hepatitis B surface antigen) GMCs (5,754 to 6,539 mIU/mL) were observed^(13,31).

Two studies measured the immunogenicity of Infanrix™-hexa using a vaccination schedule of 3, 5 and 11 months of age^(18,19). One study compared single injections of Infanrix™-hexa with separate injections of Infanrix™-IPV-Hib and HBV, and the other single injection Infanrix™-hexa with separate DTPa-HBV-IPV and Hib vaccines. There was excellent serologic response for all six antigens (diphtheria, tetanus, poliovirus, Hib, pertussis and hepatitis B) in these two studies.

Co-administration with other vaccines

DTaP combined vaccines may be given at the same time as pneumococcal conjugate and meningococcal conjugate vaccines. Hepatitis B vaccine may be given in adolescence or in infancy, and the schedule varies by province/territory in Canada. The potential for interaction of DTaP-based penta- and hexavalent vaccines with these three vaccines has been studied in several clinical trials.

Schmitt et al.⁽⁸⁾ compared concurrent administration of Infanrix™-IPV/Hib and Prevnar® (Wyeth) vaccine at 2, 3, 4 and 11 to 15 months of age with Infanrix™-IPV/Hib vaccine given at the same age plus Prevnar® “catch-up vaccination” at age 6, 7, 8 and 11 to 15 months (control group). They found that the GMCs of the DTaP-IPV/Hib components were comparable between the two groups. Diphtheria antibody concentrations were higher in the group with concurrent Prevnar® vaccine administration (99% versus 97% ≥ 0.1 IU/mL), and all pertussis component antibody concentrations were lower in the concurrent group than the control group (PT: 84% vs 92%; FHA 69% vs 77%; and PRN: 80% vs 96%). In another study, by Tichmann-Schumann et al.⁽¹³⁾, the immunogenicity and safety of Infanrix™-hexa and Prevnar® coadministered at 2, 3 and 4 months of age with a booster at 12 to 23 months of age was compared with the immunogenicity and safety of Infanrix™-hexa given alone. Immunogenicity analysis yielded similar results in the two groups, and pre-established criteria for non-inferiority were met for all antigens. The concurrent administration of Prevnar® vaccine resulted in higher anti-diphtheria antibody GMC than when Infanrix™-hexa was given alone (2.34 vs. 1.43 IU/mL). These findings were supported by another study, by Knuf et al.⁽³¹⁾. Scheifele et al.⁽⁵⁾ compared Pentacel® and Recombivax-HB® (5 µg) coadministered with Prevnar® at 2, 4 and 6 months or Prevnar® given sequentially at 3, 5 and 7 months and measured serology at 8 weeks after the series. GMCs were comparable between the two groups for pertussis antigens, poliovirus types 1 to 3 and tetanus antitoxin. Sequentially vac-

études sur Infanrix^{MC}-hexa^(5,8). Des titres d'anticorps anti-VHB ≥ 10 mUI/mL sont considérés comme protecteurs. Dans toutes les études, les taux de séroprotection variaient entre 95 % et 100 %, peu importe le type de vaccin utilisé. La CMG variait de 169 mUI/mL à 439 mUI/mL lorsque le vaccin Recombivax® de 5 µg était administré en même temps que Pentacel®⁽⁵⁾ ou lorsque les vaccins étaient donnés suivant le calendrier comprimé (à l'âge de 2, 3 et 4 mois)^(11,31). Dans les études où les vaccins ont été administrés à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la CMG variait entre 867 mUI/mL et 1 827 mUI/mL. Dans ces dernières études, le vaccin Engerix®-B de 10 µg a été administré en même temps qu'Infanrix^{MC}-VPI-Hib ou comme composant du vaccin Infanrix^{MC}-hexa. Dans deux études évaluant la réponse à la vaccination de rappel après trois doses d'Infanrix^{MC}-hexa, les taux de séroprotection s'élevaient à 96 % et à 98 % contre l'hépatite B, et après la quatrième dose de rappel d'Infanrix^{MC}-hexa, ils oscillaient entre 99 % et 100 %, et les CMG d'anticorps anti-HBs (anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B) étaient élevées (5 754 à 6 539 mUI/mL)^(13,31).

Deux études ont mesuré l'immunogénicité d'Infanrix^{MC}-hexa administré à l'âge de 3, 5 et 11 mois^(18,19). Dans une étude, on a comparé des injections uniques d'Infanrix^{MC}-hexa avec des injections séparées d'Infanrix^{MC}-VPI-Hib et de VHB, et dans l'autre, l'injection unique d'Infanrix^{MC}-hexa avec l'administration séparée des vaccins DCaT-VHB-VPI et Hib. On a observé une excellente réponse sérologique aux six antigènes (diphthérie, tétanos, poliovirus, Hib, coqueluche et hépatite B) dans ces deux études.

Administration simultanée d'autres vaccins

Les vaccins combinés DCaT peuvent être administrés en même temps que les vaccins conjugués contre le méningocoque et les vaccins conjugués contre le pneumocoque. Le vaccin contre l'hépatite B peut être donné durant l'adolescence ou la première année de vie, et le calendrier varie selon la province et les territoires au Canada. Le risque d'interaction des vaccins pentavalents et hexavalents contenant le DCaT avec ces trois autres vaccins a été étudié dans plusieurs essais cliniques.

Schmitt et coll.⁽⁸⁾ ont comparé l'administration concomitante d'Infanrix^{MC}-VPI/Hib et de Prevnar® (Wyeth) à l'âge de 2, 3, 4 mois et entre 11 et 15 mois avec la vaccination par Infanrix^{MC}-VPI/Hib au même âge en plus d'une « vaccination de rattrapage » avec Prevnar® à l'âge de 6, 7, 8 mois et entre 11 à 15 mois (groupe témoin). Les auteurs ont constaté que les CMG des anticorps contre les composants DCaT-VPI/Hib étaient comparables dans les deux groupes. Les concentrations d'anticorps antidiphthériques étaient plus élevées dans le groupe ayant reçu en même temps le vaccin Prevnar® (99 % contre 97 % $\geq 0,1$ UI/mL), et toutes les concentrations d'anticorps anticoquelucheux étaient plus faibles dans le groupe ayant reçu les vaccins simultanément que dans le groupe témoin (AC : 84 % c. 92 %; FHA : 69 % c. 77 %; et PRN : 80 % c. 96 %). Dans une autre étude effectuée par Tichmann-Schumann et coll.⁽¹³⁾, l'immunogénicité et l'innocuité d'Infanrix^{MC}-hexa et de Prevnar® coadministrés à l'âge de 2, 3 et 4 mois et entre 12 et 23 mois (rappel) ont été comparées avec celles d'Infanrix^{MC}-hexa administré seul. L'analyse d'immunogénicité a donné des résultats similaires dans les deux groupes, et des critères préétablis pour la non-inferiorité ont été respectés pour tous les antigènes. L'administration concomitante de Prevnar® a produit des CMG d'anticorps antidiphthériques plus élevées que l'administration séparée d'Infanrix^{MC}-hexa (2,34 c. 1,43 UI/mL). Ces résultats ont été corroborés par une autre étude menée par Knuf et coll.⁽³¹⁾. Scheifele et coll.⁽⁵⁾ ont comparé la coadministration de Pentacel® et de Recombivax-HB® (5 µg) avec Prevnar® à l'âge de 2, 4, 6 mois ou l'administration séquentielle de Prevnar® à l'âge de 3, 5 et 7 mois et ils ont effectué un dosage sérologique 8 semaines après la série vaccinale. Les CMG étaient comparables dans les deux groupes à l'égard des antigènes coquelucheux, des poliovirus de types 1-3 et de l'anatoxine

nated subjects had higher antibody levels to diphtheria toxin and hepatitis B surface antigen but lower anti-PRP than concurrently vaccinated subjects. Although the serologic responses to vaccine serotypes contained in Pevnar® are of uncertain significance, in all four studies these responses were not inferior when given concurrently.

Halperin et al.⁽⁶⁾ compared Pentacel® given at 2, 4, 6 and 15 to 18 months concurrently with either Engerix-B® or Menjugate™ (Novartis Vaccines) vaccine and demonstrated that a protective ($\geq 1:8$) bactericidal antibody level was achieved in 99% of the meningococcal conjugate vaccine recipients after the first two doses and 100% after the three-dose primary series. Antibody levels to the concomitant vaccine antigens in the group receiving meningococcal vaccine were similar to those in the control group except for higher anti-diphtheria antibody titres, which likely resulted from the diphtheria toxoid carrier used in the meningococcal vaccine. In another study, by Tejador et al. from Spain, Infanrix™-hexa was given at 2, 4 and 6 months, and meningococcal C conjugate vaccine (Meningitec™, Wyeth Canada) was given either concurrently or separately at 3, 5 and 7 months of age⁽¹⁵⁾. Serologic responses to each of the antigens in Infanrix™-hexa were similar (98% to 99%) in both groups; 99.5% to 100% of all subjects had meningococcal C bactericidal antibody titres $\geq 1:8$, and 99.1% to 99.5% $\geq 1:128$.

Safety and tolerability

Safety and tolerability assessments of DTaP-based penta- and hexavalent vaccines approved for use in Canada have been reported in several studies^(4-11,13-20,22,31). A summary of systemic and local reactions seen in trials evaluating Pentacel®/Pediaceal® and Infanrix™ families of products in primary series and boosters is shown in Table 2. It must be emphasized that no head-to-head comparison studies are available for direct comparison and that the rates reported are dependent, in part, on the varying definitions of the severity of reactions. In addition, the incidence of adverse events seen with placebo or monovalent vaccines needs to be taken into consideration. These rates are not shown in Table 2. Only three studies have been reported using the Pentacel®/Pediaceal® family in primary vaccination and one in booster dosing⁽⁴⁻⁷⁾. The only potential difference between the two vaccine families was the higher incidence of fever $\geq 38^\circ\text{C}$ reported with Infanrix™ vaccines. It is of note, however, that studies reporting this higher incidence were conducted using 2, 3 and 4 month or 3, 5 and 11 month schedules. A tendency to a higher incidence of systemic and local reactions was observed after booster doses compared with the primary vaccination series. The results of one study examining responses to a booster dose of either Infanrix™-IPV/Hib or Pentacel® among infants previously vaccinated with three doses of Pentacel® (primary series) revealed decreased rates of pain and redness with Infanrix™-IPV/Hib than with Pentacel®; however, this may have been because it was the participants' first exposure to Infanrix™-IPV/Hib and fourth exposure to Pentacel® rather than an inherent difference in the reactogenicity of the products⁽²⁰⁾.

tétanique. Les sujets vaccinés séquentiellement présentaient des titres d'anticorps plus élevés contre la toxine diphtérique et l'antigène de surface de l'hépatite B mais des concentrations d'anticorps anti-PRP plus faibles comparativement aux sujets ayant reçu les vaccins en même temps. Bien que les réponses sérologiques aux sérotypes contenus dans le vaccin Pevnar® aient une signification incertaine, dans les quatre études, ces réponses n'étaient pas inférieures lorsque les vaccins étaient administrés simultanément.

Halperin et coll.⁽⁶⁾ ont comparé Pentacel® administré à l'âge de 2, 4, 6 mois et entre 15 et 18 mois en même temps qu'Engerix-B® ou Menjugate™ (Novartis Vaccines) et ont démontré qu'un titre d'anticorps bactéricide protecteur ($\geq 1:8$) était obtenu chez 99 % des sujets qui avaient reçu les deux premières doses du vaccin conjugué contre le méningocoque et 100 % après la série primaire de trois doses. Les titres d'anticorps dirigés contre les antigènes des vaccins administrés simultanément dans le groupe ayant reçu le vaccin contre le méningocoque étaient similaires à ceux observés dans le groupe témoin sauf que les titres d'anticorps anti-diphtériques étaient plus élevés, ce qui est probablement dû au vecteur de l'anatoxine diphtérique utilisé dans le vaccin antiméningococcique. Dans une autre étude effectuée en Espagne par Tejador et coll., Infanrix™-hexa a été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C (Meningitec™, Wyeth Canada) a été donné soit en même temps ou séparément à l'âge de 3, 5 et 7 mois⁽¹⁵⁾. Les réponses sérologiques à chacun des antigènes contenus dans Infanrix™-hexa étaient similaires (98 % à 99 %) dans les deux groupes, et 99,5 % à 100 % de tous les sujets présentaient des titres d'anticorps bactéricides contre le méningocoque de groupe C $\geq 1:8$ et 99,1 % à 99,5 % présentaient des titres $\geq 1:128$.

Innocuité et tolérabilité

Des évaluations de l'innocuité et de la tolérabilité des vaccins pentavalents et hexavalents contenant le DCaT qui sont homologués au Canada ont été présentées dans plusieurs études^(4-11,13-20,22,31). Les réactions locales et générales observées dans le cadre d'essais d'évaluation des familles de vaccins Pentacel®/Pediaceal® et Infanrix™ après une série primaire et des doses de rappel sont résumées au tableau 2. Il convient de souligner qu'il n'existe aucune étude comparative permettant d'effectuer une comparaison directe et que les taux signalés varient d'une étude à l'autre selon les diverses définitions utilisées pour décrire la gravité des réactions. En outre, l'incidence des événements indésirables observés chez les personnes ayant reçu un placebo ou un vaccin monovalent doit être prise en compte. Ces taux ne sont pas indiqués au tableau 2. Seulement trois études signalées ont utilisé la famille Pentacel®-Pediaceal® pour la primovaccination et une étude l'a fait pour la vaccination de rappel⁽⁴⁻⁷⁾. La seule différence potentielle entre les deux familles de vaccins était la plus forte incidence d'une fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ dans le cas des vaccins Infanrix™. Il convient toutefois de noter que 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. 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. Selon les résultats d'une étude examinant les réponses à une dose de rappel d'Infanrix™-VPI/Hib ou de Pentacel® chez des nourrissons qui avaient déjà reçu trois doses de Pentacel® (série primaire), l'incidence de la douleur et de l'érythème était plus faible après Infanrix™-VPI/Hib qu'après Pentacel®, mais cela peut être dû au fait qu'il s'agissait de la première exposition des participants à Infanrix™-VPI/Hib et de la quatrième exposition à Pentacel® plutôt qu'à une différence inhérente dans la réactogénicité des produits⁽²⁰⁾.

Table 2. Incidence of systemic and local reactions reported by vaccine family

Tableau 2. Incidence des réactions générales et locales selon la famille de vaccins

Incidence of systemic and local reactions		Primary series		Booster dosing	
		Pentacel®/Pediace® family 3 studies ⁽⁵⁻⁷⁾	Infanrix™ family 13 studies ^(8-11,13-19,22,31)	Pentacel® 1 study	Infanrix™ family 7 studies ^(8,10,17-20,31)
Incidence des réactions générales		Série primaire		Vaccination de rappel	
		Famille de Pentacel®/Pediace® 3 études ⁽⁵⁻⁷⁾	Famille d'Infanrix ^{MC} 13 études ^(8-11,13-19,22,31)	Pentacel® 1 étude	Famille d'Infanrix ^{MC} 7 études ^(8,10,17-20,31)
Fever > 38°C	Fièvre > 38 °C	0.6%-9.7%	11.0%-29.3%	11%	12%-46.9%
Fever > 39.5°C	Fièvre > 39,5 °C	0.0%	0.0%-1.4%	1.0%	0.0%-5.4%
Restlessness/unusual crying	Agitation/pleurs inhabituels	18.7%-48.5%	14.4%-39.7%	63%	24.8%-63.0%
Decreased appetite	Diminution de l'appétit	16.3%-25.8%	0.6%-25.3%	43%	13.6%-40.0%
Drowsiness	Somnolence	12.3%-22.7%	0.9%-39%	13.8%	7.4%-33.7%
Fussiness	Irritabilité	14.3%	17.5%-31.6%	N/A / n.d.	19.1%-31.4%
Incidence of local reactions		4 studies ⁽⁴⁻⁷⁾	13 studies ^(8-11,13-19,22,31)	1 study	7 studies ^(8,10,17-20,31)
Incidence des réactions locales		4 études ⁽⁴⁻⁷⁾	13 études ^(8-11,13-19,22,31)	1 étude	7 études ^(8,10,17-20,31)
Pain	Douleur				
Any	Tout type	8.3%-23.7%	7.3%-24.0%	52.1%	9.0%-39.4%
Severe	Importante	0.0%-1.4%	0.0%-2.5%	6.9%	1.1%-8.9%
Redness	Érythème				
Any	Tout type	14.7%-37.9%	9.0%-43.0%	11.5%	5.6%-48.2%
Severe	Important	0.3%-4.4%	0.0%-4.0%	3.0%	1.0%-10.9%
Swelling	Œdème				
Any	Tout type	10.7%-28.3%	5.7%-36.9%	27.0%	12.1%-30.7%
Severe	Important	0.0%-4.4%	0.3%-6.1%	2.0%	1.0%-3.7%

Summary

The nature and characteristics of the immunizing agents in the Pentacel®/Pediace® and the Infanrix™ families of vaccines, although different, have many common qualitative and quantitative components and characteristics. Two vaccines, Pediace® and Infanrix™-hexa, have logistical and operational advantages compared with the other two vaccines. Pediace® does not require reconstitution, and from operational perspectives this will eliminate error during vaccine mixing and will save some administration-related time. Infanrix™-hexa contains HBV antigen and, if used in provinces or territories where infants are routinely vaccinated against HBV, would reduce the number of injections related to immunization by three as compared with separate administration of hepatitis B vaccine.

Several different schedules of penta- and hexavalent vaccines were tested in clinical trials. Taking into consideration the current epidemiology of these infections in Canada and the data from safety and immunogenicity clinical trials, the schedule of vaccine given at the age of 2, 4 and 6 months with a booster dose at 12 to 23 months appears to be the most appropriate. There are some difference in the ages for which the products have been approved. While none of the of vaccines are approved or recommended in those over 7 years of age, the Pentacel®/Pediace® family of vaccines is approved for use in children aged 2 months to 7 years. Infanrix™-IPV/Hib is approved for use for children 6 weeks to < 5 years of age. GSK's quadrivalent vaccine,

Résumé

Bien que la nature et les caractéristiques des agents immunisants dans les familles de vaccins Pentacel®/Pediace® et Infanrix^{MC} diffèrent, ces agents possèdent de nombreux aspects qualitatifs et quantitatifs communs. Deux vaccins, Pediace® et Infanrix^{MC}-hexa offrent des avantages logistiques et opérationnels par rapport aux deux autres vaccins. Pediace® n'a pas besoin d'être reconstitué et, du point de vue opérationnel, le fait d'être prémélangé prévient toute erreur durant le mélange du vaccin et sauve du temps lors de l'administration du produit. Infanrix^{MC}-hexa contient l'antigène VHB et, s'il est utilisé plutôt que le vaccin monovalent contre l'hépatite B dans les provinces ou les territoires où les nourrissons sont vaccinés systématiquement contre le VHB, il devrait réduire de trois le nombre d'injections à administrer.

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, il semble que le calendrier prévoyant l'administration du vaccin à l'âge de 2, 4 et 6 mois et une dose de rappel entre 12 et 23 mois soit le plus indiqué. Il existe des différences dans les groupes d'âge pour lesquels les produits ont été approuvés. En fait, aucun des vaccins n'est homologué ni recommandé pour les personnes de plus de 7 ans, mais les vaccins de la famille Pentacel®/Pediace® peuvent être utilisés chez les enfants de 2 mois à 7 ans. L'emploi d'Infanrix^{MC}-VPI/Hib est approuvé chez les enfants de 6 semaines à < 5 ans. Le vaccin quadrivalent de GSK, Infanrix^{MC}-VPI, est autorisé chez les enfants de 6 semaines à

Infanrix™-IPV, is approved for use from 6 weeks to 6 years of age and the hexavalent vaccine, Infanrix™-hexa, is approved for use from 6 weeks to 2 years of age.

No important differences in immune response to diphtheria, tetanus or poliovirus 1, 2 and 3 were observed between Pentacel®/Pediace® and Infanrix™ vaccines. The anti-PRP response seems to be associated more with age and schedule of vaccine administration than with the type of vaccine.

The immune response (GMTs) to the hepatitis B vaccine component was higher after Infanrix™-hexa than to separate administration of Pentacel® and Recombivax-HB® vaccines. Higher anti-HBs GMTs with Engerix®-B (component part of Infanrix™-hexa) than Recombivax-HB® vaccine are reported in numerous other studies with monovalent HBV vaccine.

The response to pertussis remains difficult to interpret because there is no consensus on the protective antibody levels or on the role of different types of antibodies in protection against disease. The response to pertussis in clinical trials is differently interpreted, the number of antigens varies depending on vaccine manufacturer, and the response to PT, FHA and PRN differs depending on the vaccine used. Thus, existing data do not permit conclusions to be made about the higher effectiveness of one or another vaccine of interest. Nevertheless, consistently high response to all pertussis vaccine antigens was observed after the booster vaccination during the second year of life regardless of the vaccine used during primary series or booster administration.

NACI recommendations

1. Either Pentacel®/Pediace® or Infanrix™-IPV/Hib vaccines may be used for the routine immunization of infants against diphtheria, pertussis, polio, tetanus and Hib infections. A 2, 4 and 6 and 12 to 23 month schedule is recommended. The fourth dose (i.e., booster dose), is generally given at 18 months of age.
2. The first three doses of the immunization series (i.e. primary series) should, whenever possible, be completed with the same combination product. Either Pentacel®/Pediace® or Infanrix™-IPV/Hib may be used interchangeably for the fourth dose (i.e. booster dose).
3. Where infant immunization for hepatitis B is undertaken, Infanrix™-hexa may be used as an alternative to separately administered hepatitis B and either Pentacel®/Pediace® or Infanrix™-IPV/Hib vaccines. Although Infanrix™-hexa may be given for all four doses (age 2, 4, 6 and 12 to 23 months), the fourth dose is unlikely to provide significant added protection against hepatitis B but will increase cost. Two alternative strategies are to use Infanrix™-hexa for the 2, 4 and 6 month doses with either Pentacel®/Pediace® or Infanrix™-IPV/Hib given as the 12 to 23 month booster dose or to use Infanrix™-hexa for the 2, 4 and 12 to 23 month doses with Infanrix™-IPV/Hib given as the 6 month dose. This latter schedule may be logistically challenging.

6 ans, et le vaccin hexavalent, Infanrix^{MC}-hexa, peut être administré à ceux de 6 semaines à 2 ans.

Aucune différence importante dans les réponses immunitaires aux composants contre le diphtérie, le tétanos, les poliovirus 1, 2 et 3 n'a été observée entre les vaccins Pentacel®/Pediace® et Infanrix^{MC}. La production d'anticorps anti-PRP semble être associée davantage à l'âge et au calendrier de vaccination qu'au type de vaccin.

La réponse immunitaire (TMG) au composant contre l'hépatite B était plus forte après Infanrix^{MC}-hexa qu'après l'administration séparée de Pentacel® et de Recombivax-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®-B (composant d'Infanrix^{MC}-hexa) qu'après le vaccin Recombivax-HB®.

Il demeure difficile d'interpréter la réponse aux antigènes coquelucheux 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 diffère selon le vaccin utilisé. Ainsi, les données épidémiologiques existantes ne permettent pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité accrue de l'un ou de 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.

Recommandations du CCNI

1. Tant les vaccins Pentacel®/Pediace® qu'Infanrix^{MC}-VPI/Hib peuvent être utilisés pour la vaccination systématique des nourrissons contre la diphtérie, la coqueluche, la polio, le tétanos et l'infection à Hib. On recommande d'administrer le vaccin à l'âge de 2, 4, 6 mois et entre 12 et 23 mois. La quatrième dose (dose de rappel) est généralement administrée à l'âge de 18 mois.
2. Les trois premières doses de la série vaccinale (c.-à-d. série primaire) devraient, si possible, être données avec le même vaccin combiné. Pentacel®/Pediace® ou Infanrix^{MC}-VPI/Hib peuvent être utilisés de façon interchangeable pour la quatrième dose (c.-à-d. dose de rappel).
3. Pour la vaccination des nourrissons contre l'hépatite B, Infanrix^{MC}-hexa peut être utilisé comme solution de rechange à l'administration séparée du vaccin contre l'hépatite B et soit Pentacel®/Pediace® ou Infanrix^{MC}-VPI/Hib. Bien qu'on puisse faire appel à Infanrix^{MC}-hexa pour les quatre doses (à l'âge de 2, 4, 6 mois et entre 12 et 23 mois), il est probable que la quatrième dose n'offrira pas une protection beaucoup plus grande contre l'hépatite B mais qu'elle accroîtra le coût. Deux stratégies de rechange consistent à utiliser Infanrix^{MC}-hexa pour les doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois et soit Pentacel®/Pediace® ou Infanrix^{MC}-VPI/Hib pour la dose de rappel entre 12 et 23 mois, ou encore à utiliser Infanrix^{MC}-hexa pour les doses à l'âge de 2, 4 mois et entre 12 et 23 mois et Infanrix^{MC}-VPI/Hib à l'âge de 6 mois. Ce dernier calendrier peut présenter des problèmes logistiques.

References

1. Health Canada. *Canadian immunization guide*. 6th ed. Ottawa: Canadian Medical Association, 2002.
2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *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*. CCDR 2005;31(ACS-1):1-10 (Erratum CCDR Vol. 31, ACS-11, 2006).
3. Kitchin N, Southern J, Morris R 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
4. Kitchin N, Southern J, Morris R 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.
5. Scheifele DW, Halperin SA, Smith B et al. *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.
6. Halperin SA, McDonald J, Samson L 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.
7. Lin TY, Wang YH, Chang LY 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.
8. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I et al. *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.
9. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J 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.
10. Dagan R, Igarria K, Piglansky L 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):1113-21.
11. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E et al. *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):304-12.
12. Knuf M, Zepp F, Meyer C et al. *Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population*. Vaccine 2006;24(12):2043-8.

Références

1. Santé Canada. *Guide canadien d'immunisation*. 6^e éd. Ottawa : Association médicale canadienne, 2002.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Interchangeabilité des vaccins combinés contre la diphtérie, le tétanos, acellulaire contre la coqueluche, contre la poliomyélite, Haemophilus influenzae de type b actuellement approuvé au Canada pour les enfants de < 7 ans*. RMTC 2005;31(DCC-1):1-10 (erratum RMTC Vol. 31, DCC-11, 2006).
3. Kitchin N, Southern J, Morris R et coll. *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.
4. Kitchin N, Southern J, Morris R et coll. *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.
5. Scheifele DW, Halperin SA, Smith B et coll. *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.
6. Halperin SA, McDonald J, Samson L et coll. *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.
7. Lin TY, Wang YH, Chang LY et coll. *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.
8. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I et coll. *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.
9. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J et coll. *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.
10. Dagan R, Igarria K, Piglansky L et coll. *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):1113-21.
11. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E et coll. *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):304-12.
12. Knuf M, Zepp F, Meyer C et coll. *Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population*. Vaccine 2006;24(12):2043-8.

13. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U 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.
 14. Zepp F, Knuf M, Heininger U 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.
 15. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J 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.
 16. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P 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.
 17. Tichmann I, Preidel H, Grunert D 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.
 18. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L 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.
 19. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H et al. *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.
 20. Halperin SA, Tapiero B, Law B 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.
 21. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D et al. *Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines.* *Vaccine* 2001;19(17-19):2280-5.
 22. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J 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.* *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(8):713-20.
 23. Vaugelade J, Pinchinat S, Guiella G et al. *Non-specific effects of vaccination on child survival: Prospective cohort study in Burkina Faso.* *Br Med J* 2004;329(7478):1309.
 24. Galil K, Singleton R, Levine OS et al. *Reemergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska.* *J Infect Dis* 1999;179(1):101-6.
13. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U et coll. *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.
 14. Zepp F, Knuf M, Heininger U et coll. *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.
 15. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J et coll. *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.
 16. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P et coll. *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.
 17. Tichmann I, Preidel H, Grunert D et coll. *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.
 18. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L et coll. *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.
 19. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H et coll. *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.
 20. Halperin SA, Tapiero B, Law B et coll. *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.
 21. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D et coll. *Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines.* *Vaccine* 2001;19(17-19):2280-5.
 22. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J et coll. *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.* *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(8):713-20.
 23. Vaugelade J, Pinchinat S, Guiella G et coll. *Non-specific effects of vaccination on child survival: Prospective cohort study in Burkina Faso.* *Br Med J* 2004;329(7478):1309.
 24. Galil K, Singleton R, Levine OS et coll. *Reemergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska.* *J Infect Dis* 1999;179(1):101-6.

25. Daum RS, Zenko CE, Given GZ 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.
 26. Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI 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):417-23.
 27. Makela PH, Kayhty H, Leino T et al. *Long-term persistence of immunity after immunisation with **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccine.* *Vaccine* 2003;22(2):287-92.
 28. Heininger U, Cherry JD. *Pertussis immunisation in adolescents and adults – **Bordetella pertussis** epidemiology should guide vaccination recommendations.* *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(7):685-97.
 29. Scheifele D, Halperin S, Law B et al. *Invasive **Haemophilus influenzae** type b infections in vaccinated and unvaccinated children in Canada, 2001-2003.* *Can Med Assoc J* 2005;172(1):53-6.
 30. Partridge S, Yeh SH. *Clinical evaluation of a DTaP-HepB-IPV combined vaccine.* *Am J Manag Care* 2003;9(1 Suppl):S13-22.
 31. Knuf M, Habermehl P, Cimino C et al. *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.
 32. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L et al. *Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine.* *Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines.* *Lancet* 1997;350(9091):1569-77.
25. Daum RS, Zenko CE, Given GZ et coll. *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.
 26. Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI et coll. *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):417-23.
 27. Makela PH, Kayhty H, Leino T et coll. *Long-term persistence of immunity after immunisation with **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccine.* *Vaccine* 2003;22(2):287-92.
 28. Heininger U, Cherry JD. *Pertussis immunisation in adolescents and adults – **Bordetella pertussis** epidemiology should guide vaccination recommendations.* *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(7):685-97.
 29. Scheifele D, Halperin S, Law B et coll. *Invasive **Haemophilus influenzae** type b infections in vaccinated and unvaccinated children in Canada, 2001-2003.* *Can Med Assoc J* 2005;172(1):53-6.
 30. Partridge S, Yeh SH. *Clinical evaluation of a DTaP-HepB-IPV combined vaccine.* *Am J Manag Care* 2003;9(1 Suppl):S13-22.
 31. Knuf M, Habermehl P, Cimino C et coll. *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.
 32. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L et coll. *Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine.* *Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines.* *Lancet* 1997;350(9091):1569-77.

--	--

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

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
120 Colonnade Rd, A.L. 6702A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$122 (plus applicable taxes) in Canada; \$162 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2007

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

Nicole Beaudoin
Rédactrice en chef
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de santé publique du Canada
Section des publications scientifiques et services
multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 122 \$ (et frais connexes) au Canada; 162 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Santé 2007