

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**ADACEL<sup>MD</sup>**

**Anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique  
et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés**

Suspension pour injection

Chaque dose de 0,5 mL contient 5 unités Lf d'anatoxine tétanique, 2 unités Lf d'anatoxine diphtérique, 2,5 mcg de vaccin anticoquelucheux acellulaire [anatoxine coquelucheuse (AC)], 5 mcg d'hémagglutinine filamenteuse (FHA), 3 mcg de pertactine (PRN) et 5 mcg de fimbriæ de types 2 et 3 (FIM).

(Pour immunisation contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche)

Code ATC : J07AJ52

**Sanofi Pasteur Limited**  
Toronto, Ontario, Canada

Date d'approbation initiale :  
20 mai 1999

Date de révision :  
11 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation: 270965

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<b>1 Indications</b>	<b>09-2020</b>
	<b>10-2021</b>
<b>4 Posologie et Administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</b>	<b>09-2020</b>
<b>7 Mises en garde et précautions</b>	<b>09-2020</b>
	<b>10-2021</b>

## TABLEAU DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1    Considérations posologiques.....	5
4.2    Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4    Administration .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1    Populations particulières .....	9
7.1.1    Femmes enceintes.....	9
7.1.2    Allaitement .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1    Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2    Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	10
8.5    Effets indésirables observés après la mise en marché .....	12
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>14</b>
9.4    Interactions médicament-médicament .....	14
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>

10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	18
14.2	Résultats de l'étude .....	19
14.4	Immunogénicité .....	51
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>51</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>51</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>52</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ADACEL<sup>MD</sup> est indiqué pour :

- L'immunisation active de rappel de tout individu âgé de 4 ans et plus pour la prévention du tétanos, de la diphtérie et de la coqueluche.
- La vaccination pendant la grossesse pour l'immunisation passive contre la coqueluche chez les nourrissons (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) , [4.1 Considérations posologiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) , [7.1 Populations particulières](#) , [7.1.1 Femmes enceintes](#) , et, [14 ESSAIS CLINIQUES](#) , Immunogénicité durant la grossesse).

Chez les enfants de 4 à 6 ans, ADACEL<sup>MD</sup> peut être employé comme une solution de rechange à la cinquième dose de vaccin acellulaire contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche (DCaT). Ces enfants doivent aussi recevoir une injection de rappel distincte avec un vaccin antipoliomyélitique inactivé (IPV) pour terminer la série vaccinale de ce groupe d'âge, le cas échéant.

Les personnes qui ont déjà contracté le tétanos, la diphtérie ou la coqueluche doivent tout de même être vaccinées car ces infections cliniques ne confèrent pas toujours l'immunité. Les individus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) doivent être vaccinés contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche, qu'ils présentent ou non des symptômes, et ce conformément aux schémas de référence.

#### Prophylaxie antitétanique dans le traitement des plaies

La nécessité de procéder à une immunisation active à l'aide d'une préparation contenant de l'anatoxine tétanique, comme le vaccin dT adsorbé ou ADACEL<sup>MD</sup>, avec ou sans immunisation passive avec l'immunoglobuline antitétanique, dépend à la fois de l'état de la plaie et de l'historique de vaccination du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

ADACEL<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants lors d'une précédente administration (étant donné que les composants vaccinaux responsables n'ont pas été identifiés avec certitude, aucun d'entre eux ne doit être administré) ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant (pour obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

#### Troubles neurologiques aigus

Toute encéphalopathie (p. ex., coma, atténuation de l'état de conscience, convulsions prolongées) survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente d'un vaccin contenant des antigènes coquelucheux, et non attribuable à une autre cause identifiable, est une contre-indication à la vaccination avec tout vaccin anti-coquelucheux, dont ADACEL<sup>MD</sup>.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

**Précautions liées à la voie d'administration :** Ne pas administrer ADACEL<sup>MD</sup> par injection intravasculaire : s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

Ne pas utiliser les voies d'administration intradermique ou sous-cutanée.

ADACEL<sup>MD</sup> ne doit pas être injecté dans la fesse.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

ADACEL<sup>MD</sup> (0,5 mL) doit être administré en une injection de rappel par voie intramusculaire.

Une dose de rappel d'ADACEL<sup>MD</sup> peut être utilisée pour renforcer l'immunité contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche à intervalles de 5 à 10 ans. Pour les injections de rappel, voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) pour l'innocuité à 5 et 10 ans et [PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Résultats de l'étude – Étude Td526](#) – pour l'immunogénicité à 10 ans.

Le site préféré pour l'injection est le muscle deltoïde.

Il faut éviter de fractionner la dose (< 0,5 mL). L'effet des doses fractionnées sur l'innocuité et l'efficacité n'a pas été déterminé.

Si ADACEL<sup>MD</sup> est administré à une femme enceinte, cela devrait idéalement être fait durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse ou conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

Lors du traitement ordinaire des plaies, les professionnels de la santé doivent aussi consulter les recommandations du CCNI en matière de prophylaxie antitétanique (voir [Tableau 1](#)).

**Tableau 1 : Recommandations du CCNI concernant l'utilisation d'agents immunisants dans le traitement des plaies**

Antécédents de vaccination contre le tétanos	Plaies mineures et propres		Autres plaies	
	dT*	TIG <sup>†</sup> (Humain)	dT*	TIG <sup>†</sup> (Humain)
Incertains ou < 3 doses d'une série vaccinale <sup>‡</sup>	Oui	Non	Oui	Oui
≥ 3 doses d'une série vaccinale <sup>‡</sup>	Non <sup>§</sup>	Non	Non**	Non <sup>††</sup>

\* Anatoxines diphtérique et tétanique en formulation pour adultes.

† Injection d'immunoglobuline antitétanique en un site distinct de celui du dT.

‡ La primovaccination comporte au moins trois doses à intervalles d'âges appropriés.

§ Oui, si >10 ans depuis le dernier rappel.

\*\* Oui, si >5 ans depuis le dernier rappel.

†† Oui, si le sujet souffre d'un trouble grave de l'immunité humorale (par exemple, VIH, agammaglobulinémie), car la réaction immunitaire à l'anatoxine tétanique peut être sous-optimale dans ce cas.

Aucun effort ne doit être épargné pour établir si le patient à traiter a terminé sa primovaccination. Les personnes qui ont terminé leur primovaccination contre le tétanos et qui ont des plaies mineures et non contaminées doivent recevoir une injection de rappel d'une préparation contenant de l'anatoxine tétanique si elles n'ont pas reçu d'anatoxine tétanique au cours des 10 dernières années. Les plaies constituant un terrain propice pour le tétanos (p. ex., plaies contaminées par de la saleté, des excréments, de la terre et de la salive, piqûres, avulsions et plaies par projectile ou par écrasement, brûlures ou gelures) justifient l'administration d'une dose de rappel si le patient n'a pas reçu de préparation d'anatoxine tétanique au cours des cinq dernières années.

#### 4.4 Administration

Avant l'utilisation, examiner le vaccin pour y déceler la présence éventuelle de particules étrangères ou d'une coloration anormale (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#), Description). Si c'est le cas, ne pas administrer le produit.

**Bien agiter la fiole** jusqu'à obtenir une suspension uniforme et trouble. Nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'un germicide approprié avant de prélever la dose. Ne pas enlever le bouchon ni le sceau métallique qui le maintient en place. Utiliser une technique aseptique. Utiliser une aiguille et une seringue stériles distinctes, ou une aiguille montée stérile à usage unique pour chaque patient afin d'éviter toute transmission de maladie. Ne pas remettre les capuchons sur les aiguilles, et se débarrasser de celles-ci conformément aux lignes directrices relatives aux déchets biologiques dangereux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Avant l'administration, nettoyer la peau qui recouvre le point d'injection à l'aide d'un germicide approprié. Administrer l'intégralité du volume (0,5 mL) **par voie intramusculaire (I.M.)**, de préférence dans le muscle deltoïde.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. De plus, il est essentiel que le médecin ou l'infirmière inscrive les antécédents vaccinaux au dossier médical permanent de chaque patient. Ce dossier permanent doit contenir le nom du vaccin, la date d'inoculation, la dose, le nom du fabricant et le numéro du lot

#### 5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

#### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

**Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension pour injection Chaque dose de 0,5 mL est formulée pour contenir : <b>Ingrédients actifs :</b> Anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique, vaccin anticoquelucheux acellulaire [anatoxine coquelucheuse (AC), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN), fimbriae de types 2 et 3 (FIM)]	Phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol  Résidus du processus de fabrication : Formaldéhyde et glutaraldéhyde peuvent être présents en quantités infimes.

### Description

ADACEL<sup>MD</sup> se présente dans une fiole sous la forme d'une suspension aqueuse stérile, uniforme, trouble et blanche.

Chaque dose (0,5 mL) est formulée pour contenir : une anatoxine tétanique (5 Lf); une anatoxine diphtérique (2 Lf); un vaccin anticoquelucheux acellulaire [anatoxine coquelucheuse (AC) à 2,5 mcg; hémagglutinine filamenteuse (FHA) à 5 mcg, pertactine (PRN) à 3 mcg et fimbriae de types 2 et 3 (FIM) à 5 mcg].

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : phosphate d'aluminium (1,5 mg) et 2-phénoxyéthanol (0,6 % v/v).

### Emballage

ADACEL<sup>MD</sup> est présenté dans des fioles en verre d'une dose unique de 0,5 mL.

Les fioles sont faites de verre de Type 1. Le système de fermeture de la fiole d'ADACEL<sup>MD</sup> est exempt de latex (caoutchouc naturel).

ADACEL<sup>MD</sup> est disponible en boîte de :

- 1 fiole d'une dose unique
- 5 fioles d'une dose unique
- 10 fioles d'une dose unique

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

ADACEL<sup>MD</sup> ne doit pas être employé dans le traitement des maladies causées par *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* ou *Clostridium tetani*.

Avant d'administrer ADACEL<sup>MD</sup>, les prestataires de soins de santé doivent informer le patient à immuniser, ou son parent ou tuteur des avantages et des risques de la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer aux exigences locales relatives aux renseignements à fournir au patient, ou à son parent ou tuteur.

Il est extrêmement important d'interroger le patient, son parent ou son tuteur sur tout symptôme ou signe de réaction indésirable éventuellement apparu après l'administration d'une dose antérieure de vaccin (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La fréquence et la gravité des effets indésirables constatés chez les patients traités par anatoxine tétanique sont influencées par le nombre de doses déjà reçues et par la concentration préexistante en antitoxines.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après ou même avant l'administration de tout vaccin injectable, y compris ADACEL<sup>MD</sup>. Il importe que des mesures soient mises en place afin de prévenir les blessures en cas de chutes et d'aider à la gestion des syncopes.

Comme avec tout vaccin, il est possible qu'ADACEL<sup>MD</sup> ne protège pas tous les sujets vaccinés.

**Maladie fébrile et aiguë** : La vaccination en cas de maladie aiguë ou fébrile. En revanche, une maladie qui ne s'accompagne que d'une faible fièvre ne constitue habituellement pas une raison suffisante pour retarder la vaccination.

### Hématologique

Comme les injections intramusculaires font courir un risque de formation d'hématome local aux personnes qui souffrent de troubles hémostatiques, tels que l'hémophilie ou la thrombopénie, ou qui sont traitées par un anticoagulant, on évitera de leur administrer ADACEL<sup>MD</sup> par cette voie, sauf si les avantages escomptés l'emportent sur le risque. Si l'on décide d'administrer un quelconque produit par injection intramusculaire à de tels patients, on procédera avec précaution en prenant des mesures pour éviter le risque de formation d'un hématome après l'injection.

### Immunitaire

Le risque d'apparition d'une réaction allergique chez les personnes sensibles aux composants du vaccin doit être évalué. Une réaction d'hypersensibilité peut survenir après l'utilisation d'ADACEL<sup>MD</sup> même chez des personnes qui ne comptent pas d'antécédent d'hypersensibilité aux composants du produit.

Comme avec tous les autres produits, il faut pouvoir disposer immédiatement d'une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1 000), ainsi que d'autres agents appropriés, au cas où une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë surviendrait. Les prestataires de soins de santé doivent bien connaître les dernières recommandations en matière de premiers soins de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, y compris la gestion adéquate des voies aériennes.

Il est possible que les personnes immunodéprimées (en raison d'une maladie ou d'un traitement) n'obtiennent pas la réponse immunitaire attendue. Dans la mesure du possible, il conviendra de retarder leur vaccination jusqu'à la fin du traitement immunodépresseur. En revanche, la vaccination des personnes souffrant d'immunodéficience chronique, due par exemple à une infection à VIH, est recommandée, même si la réponse immunitaire risque d'être incomplète.

### Neurologique

ADACEL<sup>MD</sup> ne devra pas être administré à des personnes présentant des troubles neurologiques évolutifs, une épilepsie non contrôlée ou une encéphalite évolutive, tant qu'un schéma thérapeutique n'a pas été établi, que la condition se soit stabilisée et que les bénéfices de la vaccination en dépassant les risques.

Si le syndrome de Guillain-Barré (SGB) apparaît dans les six semaines qui suivent l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, il conviendra d'évaluer soigneusement les avantages potentiels et les risques possibles de l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de tout autre vaccin contenant cette même anatoxine.

### Peau

Des réactions au point d'injection, y compris la douleur, l'enflure, l'érythème/la rougeur peuvent survenir (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

La vaccination par ADACEL<sup>MD</sup> pendant la grossesse pour l'immunisation passive du nourrisson contre la coqueluche a été évaluée dans des études cliniques publiées. Les données sur l'innocuité de 4 essais contrôlés à répartition aléatoire (résultats obtenus pour 310 grossesses) et de 6 études observationnelles (résultats obtenus pour 125 356 grossesses) réalisées chez des femmes qui ont reçu ADACEL<sup>MD</sup> ou ADACEL<sup>MD</sup>-POLIO pendant la grossesse (la majorité au 3<sup>e</sup> trimestre) n'ont montré aucun effet indésirable lié au vaccin sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Ces études appuient l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> durant la grossesse (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), Immunogénicité durant la grossesse).

### 7.1.2 Allaitement

L'effet de l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Comme ADACEL<sup>MD</sup> est inactivé, tout risque pour la mère ou l'enfant est improbable. Cependant, pour un nourrisson nourri au sein, l'effet de l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> à sa mère n'a pas été étudié. Il convient d'estimer les risques et les avantages de la vaccination avant de décider de la proposer à une femme qui allaite.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ADACEL<sup>MD</sup> a été évaluée auprès d'un total de 5 818 participants traités par une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup> dans le cadre de 6 essais cliniques (298 enfants ≥ 4 ans, 1 508 adolescents, 2 842 adultes < 65 ans et 1 170 adultes ≥ 65 ans).

Une douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment citée à l'interrogatoire. La plupart des réactions au point d'injection sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination, et leur durée moyenne était inférieure à 3 jours. La réaction générale la plus fréquente était la fatigue chez les enfants, et des céphalées chez les adolescents et les adultes (18 – 64 ans). La myalgie était la réaction générale la plus fréquemment signalée chez les adultes ≥ 65 ans. Une fièvre a été signalée chez moins de 10% des personnes vaccinées. Ces réactions étaient habituellement transitoires et d'intensité légère à modérée. En outre, l'incidence des réactions locales et générales observées chez les adolescents et tous les adultes après l'injection d'ADACEL<sup>MD</sup> était comparable à celle constatée après une injection de rappel par vaccin dT. Chez les enfants, la fréquence d'apparition de réactions au point d'injection ou de fièvre après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> était significativement plus faible que celle observée avec QUADRACEL<sup>MD</sup> (DCaT-VPI), en cas d'injection de rappel administrée à des enfants de 4 à 6 ans. Sauf pour ce qui est de la fièvre, les réactions générales observées avec les deux vaccins sont survenues à des fréquences comparables.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le [Tableau 3](#) indique la fréquence des réactions locales et générales notifiées à l'interrogatoire dans trois essais cliniques.

Deux événements indésirables graves, considérés comme étant liés à la vaccination, ont été signalés au cours de l'étude Td506 : un cas de migraine grave avec paralysie faciale unilatérale, et un diagnostic de compression nerveuse dans le cou et le bras gauche. Ces deux affections ont disparu spontanément ou à la suite d'un traitement.

**Tableau 3 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire entre les jours 0 et 14 des essais cliniques menés sur des enfants, des adolescents et des adultes, après une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup>**

Réactions notifiées à l'interrogatoire	Enfants 4 à 6 ans (N = 298)	Adolescents 11 à 17 ans (N = 1 184)	Adultes 18 à 64 ans (N = 1 752)	Adultes ≥ 65 ans (N = 1 153)
<b>Réactions au point d'injection</b>				
Douleur	39,6	77,8	65,7	43,0
Œdème	24,2	20,9	21,0	18,1
Érythème	34,6	20,8	24,7	24,3
<b>Réactions générales</b>				
Fièvre (≥ 38,0 °C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Céphalée	16,4	43,7	33,9	18,2
Nausées	9,4	13,3	9,2	N.S.*
Diarrhée	14,4	10,3	10,3	N.S.*
Vomissements	8,1	4,6	3,0	N.S.*
Anorexie	21,5	N.S.*	N.S.*	N.S.*
Éruption cutanée	8,4	2,7	2,0	N.S.*
Douleur corporelle ou faiblesse musculaire <sup>†</sup> / Myalgie <sup>‡</sup>	6,4	30,4	21,9	28,4
Œdème ou douleur articulaire	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Fatigue <sup>§</sup> / Malaise <sup>**</sup>	31,5	30,2	24,3	17,2
Frissons	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Augmentation de volume des ganglions axillaires	5,4	6,6	6,5	N.S.*

\* Non sollicité.

† Douleurs corporelles ou faiblesse musculaire était le terme sollicité dans les essais réalisés sur des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 18 à 64 ans.

‡ Myalgie était le terme sollicité dans l'essai réalisé sur des adultes ≥65 ans.

§ Fatigue était le terme sollicité dans les essais réalisés sur des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 18 à 64 ans.

\*\* Malaise était le terme sollicité dans l'essai réalisé sur des adultes ≥65 ans.

**Tableau 4 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire des essais cliniques menés sur des adolescents et des adultes, après réadministration d'ADACEL<sup>MD</sup> 5 et 10 ans plus tard respectivement**

Réactions notifiées à l'interrogatoire	Réadministration d'ADACEL <sup>MD</sup>	
	Après 5 ans*	Après 10 ans <sup>§</sup>
	Adolescents et adultes 16 à 69 ans (N = 544)	Adultes 20 à 72 ans (N = 361)
<b>Réactions au point d'injection</b>		
Douleur	87,6	87,8
Érythème/rougeur	28,6	23,1
Œdème	25,6	20,5
<b>Réactions générales</b>		
Fièvre	6,5	4,2
Céphalée	53,2	40,6
Myalgie	61,0	60,1
Malaise	38,2	29,4

\* Réactions indésirables observées de 0 à 14 jours après la vaccination

§ Réactions indésirables observées de 0 à 7 jours après la vaccination

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les autres événements indésirables suivants ont été spontanément signalés depuis la commercialisation d'ADACEL<sup>MD</sup>. Étant donné que ces événements ont été déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. La décision de mentionner ces événements dans la notice a été motivée par un ou plusieurs des facteurs suivants : 1) la gravité de l'événement; 2) la fréquence de sa déclaration; 3) la solidité du lien de causalité avec ADACEL<sup>MD</sup>.

#### **Affections du système immunitaire**

Réaction d'hypersensibilité (anaphylactique) (œdème de Quincke, œdème, éruption cutanée, hypotension)

#### **Affections du système nerveux**

Paresthésie, hypoesthésie, syndrome de Guillain-Barré, névrite brachiale, paralysie faciale, convulsions, syncope, myélite

#### **Affections cardiaques**

Myocardite

***Affections de la peau et du tissu sous-cutané***

Prurit, urticaire

***Affections musculo-squelettiques et générales***

Myosite, spasme musculaire

***Troubles généraux et anomalies au site d'administration***

Des réactions étendues survenant au point d'injection (>50 mm) et un vaste œdème du membre s'étendant du point d'injection au-delà de l'une des articulations, ou des deux ont été signalées après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> chez des adolescents et des adultes. Ces manifestations, qui commencent habituellement au cours des 24 à 72 heures suivant la vaccination, peuvent s'accompagner d'un érythème, d'une sensation de chaleur, d'une sensibilité ou d'une douleur au point d'injection; elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Le risque semble dépendre du nombre d'administrations précédentes de vaccin antioquelucheux acellulaire.

Hématome, nodule au niveau du site d'injection et abcès stérile au point d'injection

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Interactions entre le vaccin et certains médicaments

Les traitements immunodépresseurs peuvent perturber le bon déroulement de la réaction immunitaire attendue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Administration concomitante d'autres vaccins

ADACEL<sup>MD</sup> peut s'administrer en même temps qu'une dose de vaccin antigrippal trivalent inactivé ou qu'une dose de vaccin contre l'hépatite B chez les enfants de 11 à 12 ans.

L'utilisation concomitante d'ADACEL<sup>MD</sup> et d'un vaccin antigrippal trivalent inactivé a été évaluée dans un essai clinique portant sur 696 adultes âgés de 19 à 64 ans. Les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés chez les adultes ainsi vaccinés étaient comparables à ceux constatés en cas d'administration distincte à un mois d'intervalle.

L'administration simultanée d'ADACEL<sup>MD</sup> et d'un vaccin contre l'hépatite B a également été évaluée dans un essai clinique portant sur 269 adolescents âgés de 11 à 12 ans. Les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés chez les adolescents ainsi vaccinés ont été comparables à ceux constatés en cas d'administration à un mois d'intervalle. Aucune perturbation des réactions immunitaires aux divers antigènes vaccinaux n'a été signalée, qu'ADACEL<sup>MD</sup> et le vaccin contre l'hépatite B aient été injectés concomitamment ou séparément.

Les vaccins administrés simultanément doivent l'être à l'aide de seringues différentes et en des points distincts de préférence sur des membres différents. ADACEL<sup>MD</sup> ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres solutions injectables.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

**Tétanos et diphtérie :** Le tétanos est une maladie aiguë et souvent mortelle qui est causée par une neurotoxine extrêmement virulente sécrétée par *C. tetani*. Cette toxine provoque un dysfonctionnement neuromusculaire qui se traduit par une rigidité et des spasmes des muscles squelettiques. La protection contre la maladie attribuable à *C. tetani* est conférée lors de l'apparition d'anticorps capables de neutraliser la toxine tétanique.

Les souches de *C. diphtheriae* qui produisent la toxine diphtérique peuvent provoquer une maladie grave ou fatale qui se caractérise par une inflammation des muqueuses des voies respiratoires supérieures ainsi que par des lésions du myocarde et du système nerveux dues à la toxine. La protection contre la maladie attribuable à *C. diphtheriae* est conférée lors de l'apparition d'anticorps qui neutralisent la toxine diphtérique.

**Coqueluche :** La coqueluche est une affection respiratoire causée par *B. pertussis*. Ce coccobacille Gram négatif produit divers composants biologiquement actifs dont le rôle dans la pathogénie de la coqueluche ou dans l'immunité vis-à-vis de cette maladie n'a pas été clairement défini. Le mécanisme de protection contre l'infection à *B. pertussis* n'est pas bien compris.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Tétanos et diphtérie :

Un taux sérique d'antitoxine tétanique d'au moins 0,01 UI/mL, tel que mesuré par un test de neutralisation, constitue le niveau de protection minimum. Un taux d'antitoxine tétanique atteignant au moins 0,1 UI/mL, tel que mesuré par le test ELISA utilisé dans les études cliniques portant sur ADACEL<sup>MD</sup>, est considéré comme protecteur contre le tétanos. Le taux de 1,0 UI/mL a été associé à une protection à long terme.

Un taux sérique d'antitoxine diphtérique de 0,01 UI/mL est le taux le plus faible capable de conférer une certaine protection. Des taux d'antitoxine d'au moins 0,1 UI/mL sont généralement considérés comme protecteurs. Le taux de 1,0 UI/mL a été associé à une protection à long terme.

### Coqueluche :

Dans un essai clinique mené en Suède (Sweden I Efficacy Trial), les mêmes antigènes coquelucheux que ceux contenus dans ADACEL<sup>MD</sup> (à savoir, AC, FHA, PRN et FIM) se sont révélés capables de prévenir la coqueluche chez de très jeunes enfants avec une efficacité protectrice de 85,2% selon la définition des cas adoptée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ( $\geq 21$  jours consécutifs d'une toux paroxystique accompagnée d'une confirmation sérologique ou par culture, ou d'un lien épidémiologique avec un cas avéré). Dans la même étude, l'efficacité protectrice contre les formes légères de la maladie atteignait 77,9%. Une étude sur les contacts entre les membres d'un même foyer, qui faisait partie de cet essai sur l'efficacité, a montré qu'il y avait des corrélations statistiquement significatives entre la protection clinique et la présence d'anticorps dirigés contre AC, PRN et FIM dans les sérums avant exposition.

Les taux sériques minimums d'anticorps dirigés contre les composants du vaccin anticoquelucheux qui protègent spécifiquement contre le développement clinique de la coqueluche n'ont pas été déterminés. Un certain nombre d'études ont cependant démontré une corrélation entre la formation d'anticorps sériques dirigés contre les composants du vaccin anticoquelucheux et l'apparition d'une protection contre les manifestations cliniques de la maladie. Dans les essais cliniques d'ADACEL<sup>MD</sup> réalisés sur des enfants, des adolescents et des adultes < 65 ans, les concentrations moyennes géométriques (CMG) pour tous les anticorps coquelucheux étaient toujours supérieures à celles constatées après l'administration de TRIPACEL<sup>MD</sup> dans l'étude d'efficacité Sweden I. Les adultes plus âgés ( $\geq 65$  ans) vaccinés à l'aide d'une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ont obtenu une CMG inférieure pour certains des anticorps anticoquelucheux par rapport à celles de nourrissons ayant reçu 3 ou 4 doses de TRIPACEL<sup>MD</sup>. Néanmoins, leur taux d'anticorps anticoquelucheux après vaccination était de 4,4 à 15,1 fois supérieur au taux avant vaccination, indiquant une amélioration du degré de protection contre la coqueluche.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Durée de l'effet

Le suivi à long terme des taux sériques d'anticorps présents chez les adolescents et les adultes ayant reçu une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> montre que les taux protecteurs d'antitoxines tétanique ( $\geq 0,01$  UE/mL) et diphtérique ( $\geq 0,01$  UI/mL) persistent chez 99,2 % et 92,6 % des participants, respectivement, 10 ans après la vaccination. Bien que les taux protecteurs contre la coqueluche n'aient pas encore été clairement définis, les taux d'anticorps anticoquelucheux à 5 ans restent 2 à 9 fois plus élevés qu'avant la vaccination. Cependant, 10 ans après la vaccination, les observations indiquent que les taux d'anticorps anticoquelucheux déclinent vers les taux de la période antérieure à la vaccination.

Un rappel par injection d'anatoxines tétanique et diphtérique est recommandé tous les 10 ans. Les données sérologiques sur le suivi et la posologie de rappel pour ADACEL<sup>MD</sup> suggèrent que cela peut être utilisé à la place du vaccin contre les anatoxines tétaniques et diphtériques pour des rappels à intervalles de 10 ans chez les adultes.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). **Ne pas congeler.** Jeter le produit s'il a été exposé au gel ( $\leq 0$  °C).

ADACEL<sup>MD</sup> reste stable à une température supérieure à 8 °C et jusqu'à 25 °C, pendant 3 jours (72 heures) au maximum. Ces données ne constituent pas des recommandations pour l'expédition ou l'entreposage, mais peuvent faciliter la décision d'utilisation en cas d'écarts de température temporaires.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser après la date de péremption.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique réduite et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés

#### Caractéristiques du produit :

ADACEL<sup>MD</sup> est une suspension aqueuse injectable, stérile, uniforme, trouble et blanche d'anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées sur du phosphate d'aluminium, combinées au vaccin anticoquelucheux acellulaire. Ce vaccin anticoquelucheux acellulaire se compose de cinq antigènes purifiés de la coqueluche (AC, FHA, PRN, FIM).

*C. diphtheriae* est cultivé dans un milieu de culture de Mueller modifié. Après purification par fractionnement au sulfate d'ammonium, la toxine diphtérique est détoxifiée au formaldéhyde, puis diafiltrée. *C. tetani* est cultivé dans un milieu de culture modifié de Mueller-Miller contenant de l'hydrolysate acide de caséine sans infusion de cœur de bœuf. La toxine tétanique est détoxifiée au formaldéhyde et purifiée par fractionnement au sulfate d'ammonium et diafiltration. Les anatoxines diphtériques et tétaniques sont adsorbées séparément sur du phosphate d'aluminium.

Les 5 composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire sont prélevés sur des cultures de *B. pertussis* en milieu de Stainer-Scholte modifié par l'addition d'hydrolysate acide de caséine et de diméthyl- $\beta$ -cyclodextrine. L'anatoxine coquelucheuse (AC), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (PRN) sont isolées séparément à partir du surnageant du milieu de culture. Les fimbriae de types 2 et 3 (FIM) sont extraites des cellules bactériennes. Ces antigènes sont purifiés par filtration séquentielle, précipitation au sel, ultrafiltration et chromatographie. L'AC est détoxifiée au glutaraldéhyde et la FHA est traitée au formaldéhyde; les aldéhydes résiduels sont éliminés par diafiltration. Les différents antigènes sont adsorbés séparément sur du phosphate d'aluminium.

Les composants adsorbés de diphtérie, de tétanos et de coqueluche acellulaire sont combinés à du phosphate d'aluminium (comme adjuvant), du 2-phénoxyéthanol (comme excipient) et de l'eau pour injection.

Dans les tests effectués sur des cobayes, le composant tétanique induit au moins 2 unités neutralisantes/mL de sérum, tandis que le composant diphtérique induit au moins 0,5 unité neutralisante/mL de sérum. L'efficacité des composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire est évaluée par la quantité d'anticorps produite par les cobayes immunisés par AC, FHA, PRN et FIM, et mesurée par dosage immuno-enzymatique (ELISA).

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 5 : Résumé des données démographiques et de la méthodologie des essais consacrés à ADACEL<sup>MD</sup>**

N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude* (N = ITT <sup>†</sup> )	Groupe d'âge	Sexe
<b>TC9704</b>	Essai comparatif, multicentrique, randomisé, à double insu, utilisant le dT comme témoin.	1 Dose 0,5 mL I.M.	Adolescents (N = 55) Adultes (N = 394)	12,6 – 54,7 ans	Hommes (N = 145) Femmes (N = 304)
<b>Td508</b>	Essai comparatif, multicentrique, randomisé, à double insu modifié, utilisant le DCaT-VPI comme témoin.	1 Dose 0,5 mL I.M.	Enfants (N = 298)	4,0 – 6,6 ans	Hommes (N = 144) Femmes (N = 154)
<b>Td506</b>	Essai comparatif multicentrique, randomisé, à double insu, utilisant le dT comme témoin.	1 Dose 0,5 mL I.M.	Adolescents (N = 1 184) Adultes (N = 1 752)	11,0 – 64,9 ans	Hommes (N = 1,202) Femmes (N = 1,734)
<b>Td515</b>	Essai randomisé, contrôlé, multicentrique, à double insu modifié sur l'innocuité et l'immunogénicité réalisé sur des sujets ≥65 ans.	1 Dose 0,5 mL I.M.	Adultes (N = 1 170)	65 – 95 ans	Hommes (N = 591) Femmes (N = 579)
<b>TD9805</b>	Essai randomisé, contrôlé, ouvert, unicentrique, avec administration simultanée d'un vaccin contre l'hépatite B.	1 Dose 0,5 mL I.M.	Adolescents (N = 269)	11,0– 11,8 ans	Hommes (N =145) Femmes (N = 124)
<b>Td502</b>	Essai randomisé, contrôlé, ouvert, multicentrique, avec administration simultanée d'un vaccin antigrippal.	1 Dose 0,5 mL I.M.	Adultes (N = 696)	19,1 – 64,7 ans	Hommes (N =281) Femmes (N = 415)
<b>Td526</b>	Essai de phase IV ouvert, multicentrique évaluant l'immunogénicité et l'innocuité chez des adultes suivant l'administration d'une dose de rappel 10 ans après une dose antérieure du vaccin DCaT ou DCaT-VPI	0,5 mL I.M.	Adultes (N = 743)	20,0 – 72,0 ans	Hommes (N = 297) Femmes (N = 446)

\* Toutes les études exigeaient que les participants soient en bonne santé et qu'ils n'aient pas été vaccinés contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche au cours des cinq dernières années.

† La population jugée de façon pragmatique (ITT, en intention de traiter) comprend tous les participants randomisés et traités par ADACEL<sup>MD</sup>.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Efficacité

Des corrélats sérologiques de protection ont été définis pour la diphtérie et le tétanos. L'efficacité des anatoxines tétanique et diphtérique utilisées dans ADACEL<sup>MD</sup> a été déduite du fait que les réactions immunitaires à ces antigènes atteignent des niveaux précédemment reconnus comme protecteurs ( $\geq 0,1$  UI/mL). Cette efficacité a également été démontrée par la non-infériorité des réponses sérologiques antidiphtérique et antitétanique observées après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> à celles constatées après l'administration de vaccins dT dans l'essai Td506.

L'efficacité des antigènes coquelucheux utilisés dans ADACEL<sup>MD</sup> a été établie en comparant les taux d'anticorps anticoquelucheux obtenus chez les patients ayant reçu une seule dose de rappel d'ADACEL<sup>MD</sup> à ceux observés chez des nourrissons soumis à une première série de trois doses de TRIPACEL<sup>MD</sup> [anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés - DCaT]. Dans l'étude d'efficacité Sweden I, TRIPACEL<sup>MD</sup> s'est avéré capable de présenter une efficacité protectrice de 85,2 % (IC 95 % : 80,6 %, 88,8 %) contre la coqueluche telle que définie par l'OMS (21 jours d'une toux paroxystique accompagnée d'une infection par *B. pertussis* confirmée en laboratoire). L'efficacité protectrice contre la coqueluche bénigne (définie par au moins un jour de toux et une infection par *B. pertussis* confirmée en laboratoire) était de 77,9% (IC 95 % : 72,6 %, 82,2 %). Les formulations à composante anticoquelucheuse acellulaire utilisées pour ADACEL<sup>MD</sup> et TRIPACEL<sup>MD</sup> ne diffèrent que par la quantité d'AC (2,5 mcg dans ADACEL<sup>MD</sup> par rapport à 10 mcg dans TRIPACEL<sup>MD</sup>). La formation d'anticorps anticoquelucheux dans les 5 études cliniques réalisées sur des enfants, des adolescents et des adultes âgés entre 19 et 64 ans démontre qu'une dose de rappel d'ADACEL<sup>MD</sup> entraîne une forte production d'anticorps dirigés contre les divers antigènes coquelucheux; ainsi que des taux d'anticorps après vaccination plusieurs fois plus élevés que les niveaux protecteurs obtenus dans l'étude d'efficacité Sweden I (à savoir > 86,6 UE/mL pour l'anti-AC, > 40,0 UE/mL pour l'anti-FHA, > 108 UE/mL pour l'anti-PRN et > 341 UE/mL pour l'anti-FIM, d'après les mesures effectuées dans un sous-ensemble de sérums prélevés lors de l'étude d'efficacité Sweden I et analysés en parallèle avec des échantillons provenant de l'essai clinique Td506, dans le même laboratoire et à l'aide d'une même méthode validée). Les adultes plus âgés ( $\geq 65$  ans) vaccinés à l'aide d'une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ont obtenu une CMG inférieure pour certains des anticorps anticoquelucheux par rapport à celle de nourrissons ayant reçu 3 ou 4 doses de TRIPACEL<sup>MD</sup>. Néanmoins, leur taux d'anticorps anticoquelucheux après vaccination était de 4,4 à 15,1 fois plus élevé que le taux avant vaccination, indiquant une amélioration du degré de protection contre la coqueluche.

### Évaluation de l'innocuité

L'innocuité a été évaluée en comparant les fréquences des réactions locales et générales, notifiées aussi bien lors de l'interrogatoire que spontanément dans les groupes vaccinés. Les participants ont été suivis afin de vérifier l'innocuité clinique immédiatement après la vaccination, puis pendant 1 à 6 mois. La comparabilité des profils d'innocuité a été jugée sur la base des fréquences des réactions locales et générales notifiées lors des interrogatoires et survenues dans des intervalles post-vaccinaux choisis au

départ. Dans les essais TC9704 et TD9805, ces intervalles étaient de 0 à 24 heures, 24 à 72 heures (3 jours) et > 72 heures (3 jours) à 14 jours après la vaccination (8 jours dans l'étude TC9704). En ce qui concerne les essais Td506, Td502 et Td508, les intervalles étaient de 0 à 3 jours, 4 à 14 jours et 0 à 14 jours. Pour l'essai Td515, les intervalles étaient de 0 à 3 jours, 0 à 7 jours et 0 à 14 jours. Chaque type d'effet indésirable était classé en fonction de sa gravité.

#### **TC9704 : Comparaison d'ADACEL<sup>MD</sup> au vaccin dT**

Dans l'essai TC9704, 749 personnes au total ont été randomisées en 5 groupes de traitement: 449 (55 adolescents de 12 à 17 ans et 394 adultes de 18 à 54 ans) ont reçu une seule dose prélevée dans 1 à 3 lots d'ADACEL<sup>MD</sup> utilisés dans les essais cliniques; 151 (20 adolescents et 131 adultes) ont reçu une seule dose de dT adsorbé (fabriqué par Sanofi Pasteur Limited) au Jour 0, puis un vaccin anticoquelucheux acellulaire monovalent 1 mois plus tard; et enfin, 149 (17 adolescents et 132 adultes) ont reçu les vaccins anticoquelucheux acellulaire et dT dans l'ordre inverse. Les sujets d'un sous-groupe d'adultes et d'adolescents vaccinés ont été suivis à 1 an (N = 200), 3 ans (N = 208), 5 ans (N = 189), 8 ans (N = 162) et 10 ans (N = 144) après avoir reçu une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup> en vue d'évaluer la persistance des anticorps.

#### **Immunogénicité et persistance des anticorps**

Tous les sujets vaccinés par ADACEL<sup>MD</sup> (100 %) ont obtenu un taux d'antitoxine tétanique  $\geq 0,10$  UI/mL, et plus de 85 % une concentration d'antitoxine diphtérique  $\geq 0,10$  UI/mL. Aucune différence n'a été observée au niveau des réponses immunitaires aux anatoxines tétanique ou diphtérique selon que le groupe avait été vacciné par le vaccin dT ou par ADACEL<sup>MD</sup>. Le profil des anticorps à long terme indiquait que la protection contre la diphtérie et le tétanos est maintenue pendant au moins 10 ans après une dose de rappel d'ADACEL<sup>MD</sup> chez les adolescents et les adultes. En ce qui concerne la coqueluche, la réponse à ADACEL<sup>MD</sup> était également forte, et les anticorps sont restés à un taux détectable plus élevé que le taux avant vaccination pendant 10 ans. Le [Tableau 6](#) résume les données concernant la diphtérie et le tétanos et le [Tableau 7](#) celles relatives à la coqueluche.

**Tableau 6 : Diphtérie et tétanos - Persistance des taux de séroprotection à des concentrations  $\geq 0,01$  UI/mL et  $\geq 0,1$  UI/mL dans l'étude TC9704**

Antigène	Consultation	$\geq 0,01$ (UI/mL)*		$\geq 0,10$ (UI/mL)*	
		N <sup>†</sup>	%	N <sup>†</sup>	%
Diphtérie	Avant la vaccination	449	81,1	449	28,3
	1 mois après	446	98,0	446	85,0
	1 an après	198	97,0	198	67,7
	3 ans après	203	97,0	203	60,1
	5 ans après	178	93,3	178	52,2
	8 ans après	151	94,7	151	53,0
	10 ans après	135	92,6	135	48,9
Tétanos	Avant la vaccination	448	98,9	448	96,9
	1 mois après	446	100,0	446	100,0
	1 an après	196	100,0	196	100,0
	3 ans après	201	100,0	201	100,0
	5 ans après	174	100,0	174	99,4
	8 ans après	146	99,3	146	98,6
	10 ans après	131	99,2	131	99,2

\* UI/mL pour la diphtérie; UE/mL pour le tétanos

† Population traitée selon le protocole

**Tableau 7 : Antigènes coquelucheux - Persistance des concentrations moyennes géométriques (CMG) chez les sujets ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup> dans l'étude TC9704**

Antigène	Consultation	N*	CMG
AC (UE/mL)	Avant la vaccination	439	8,92
	1 mois après	445	144,02
	1 an après	200	55,14
	3 ans après	208	49,12
	5 ans après	189	43,85
	8 ans après	150	23,47
	10 ans après	123	20,60
FHA (UE/mL)	Avant la vaccination	449	23,68
	1 mois après	446	332,62
	1 an après	200	112,44
	3 ans après	208	63,70
	5 ans après	189	47,46
	8 ans après	161	60,37
	10 ans après	142	39,63
PRN (UE/mL)	Avant la vaccination	449	5,09
	1 mois après	446	278,58
	1 an après	200	78,45
	3 ans après	207	78,56
	5 ans après	189	38,17
	8 ans après	159	42,59
	10 ans après	144	40,38
FIM (UE/mL)	Avant la vaccination	449	20,09
	1 mois après	446	985,27
	1 an après	200	300,08
	3 ans après	207	229,44
	5 ans après	189	194,90
	8 ans après	161	152,45
	10 ans après	143	128,43

\* Population traitée selon le protocole – groupes réunis

#### **Td506 : Comparaison d'ADACEL<sup>MD</sup> au vaccin dT dans un essai à grande échelle**

Les 4 480 participants de l'essai Td506 ont été répartis en cinq tranches d'âge (11 à 13, 14 à 17, 18 à 28, 29 à 48 et 49 à 64 ans), puis randomisés pour recevoir ADACEL<sup>MD</sup> ou un vaccin dT (fabriqué par Sanofi Pasteur Limited) adsorbé et approuvé aux États-Unis. Une méthodologie à double insu modifié ('observateur aveugle') a été utilisée, car ADACEL<sup>MD</sup> est fourni en fioles à dose unique, alors que le dT

adsorbé l'était en fioles multidoses. Au total, 4 301 participants répartis en 2 groupes de traitement ont été vaccinés : 2 936 (1 184 adolescents de 11 à 17 ans et 1 752 adultes de 18 à 64 ans) ont reçu une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup>, et 1 365 (792 adolescents de 11 à 17 ans et 573 adultes de 18 à 64 ans), une seule dose de vaccin dT.

### **Immunogénicité**

Aussi bien pour la population des adolescents que celle des adultes, l'essai a montré que les taux de séroprotection antidiphtérique et antitétanique ( $\% \geq 0,1$  UI/mL) conférés par ADACEL<sup>MD</sup> n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus grâce au vaccin dT [c'est-à-dire que les limites inférieures des intervalles bilatéraux de confiance à 95 % concernant les différences entre les taux de séroconversion à  $> 0,1$  UI/mL (ADACEL<sup>MD</sup> moins vaccin dT) étaient  $> -10$  % dans chaque groupe d'âge]. Tous les sujets (100%) adolescents et adultes vaccinés par ADACEL<sup>MD</sup> ont obtenu des taux d'antitoxine tétanique séroprotecteurs, alors que les taux de séroprotection antidiphtérique étaient de 99,8 % et 94,1 % chez les adolescents et les adultes, respectivement (voir [Tableau 8](#) et [Tableau 9](#)).

**Tableau 8 : Taux d'antitoxine tétanique et taux de réponse au rappel observés chez les adolescents et les adultes dans l'étude Td506**

			Antitoxine tétanique (UI/mL)				
			Avant la vaccination		1 mois après la vaccination		
Groupe d'âge (années)	Vaccin	N*	% ≥ 0,10 (IC 95 %)	% ≥ 1,0 (IC 95 %)	% ≥ 0,10 (IC 95 %)	% ≥ 1,0 (IC 95 %)	% Rappel <sup>†</sup> (IC 95 %)
11 à 17	ADACEL <sup>MD</sup>	527	99,6 (98,6 - 100,0)	44,6 (40,3 - 49,0)	100,0 <sup>‡</sup> (99,3 - 100,0)	99,6 <sup>§</sup> (98,6 - 100,0)	91,7 (89,0 - 93,9)
	dT	516	99,2 (98,0 - 99,8)	43,8 (39,5 - 48,2)	100,0 (99,3 - 100,0)	99,4 (98,3 - 99,9)	91,3 (88,5 - 93,6)
18 à 64	ADACEL <sup>MD</sup>	742-743	97,3 (95,9 - 98,3)	72,9 (69,6 - 76,1)	100,0 <sup>‡</sup> (99,5 - 100,0)	97,8 <sup>§</sup> (96,5 - 98,8)	63,1 (59,5 - 66,6)
	dT	509	95,9 (93,8 - 97,4)	70,3 (66,2 - 74,3)	99,8 (98,9 - 100,0)	98,2 (96,7 - 99,2)	66,8 (62,5 - 70,9)

\* N = nombre de participants présents dans la population traitée selon le protocole et à propos desquels des données étaient disponibles.

† Une réponse à un rappel est définie comme une multiplication par 4 de la concentration en anticorps si la concentration pré vaccinale était égale ou inférieure à la valeur seuil, et comme une multiplication par deux en cas de concentration pré vaccinale supérieure à la valeur seuil. Cette valeur était de 2,7 UI/ml pour le tétanos.

‡ Les taux de séroprotection ≥ 0,10 UI/ml et les taux de réponse au rappel par ADACEL<sup>MD</sup> n'étaient pas inférieurs à ceux constatés après l'administration du vaccin dT [les limites inférieures des intervalles bilatéraux de confiance à 95% concernant les différences entre les taux de séroconversion à > 0,1 UI/ml (ADACEL<sup>MD</sup> moins vaccin dT) étaient > -10 % dans chaque groupe d'âge.

§ Les taux de séroprotection ≥ 1,0 UI/ml n'étaient pas définis comme un critère de jugement principal à caractère prospectif

**Tableau 9 : Taux d'antitoxine tétanique et taux de réponse au rappel observés chez les adolescents et les adultes dans l'étude Td506**

			Antitoxine diphtérique (UI/mL)				
			Avant la vaccination		1 mois après la vaccination		
Groupe d'âge (ans)	Vaccin	N*	% ≥ 0,10 (IC 95 %)	% ≥ 1,0 (IC 95 %)	% ≥ 0,10 (IC 95 %)	% ≥ 1,0 (IC 95 %)	% Rappel <sup>†</sup> (IC 95 %)
11 à 17	ADACEL <sup>MD</sup>	527	72,5 (68,5 - 76,3)	15,7 (12,7 - 19,1)	99,8 <sup>‡</sup> (98,9 - 100,0)	98,7 <sup>§</sup> (97,3 - 99,5)	95,1 <sup>‡</sup> (92,9 - 96,8)
	dT	515-516	70,7 (66,5 - 74,6)	17,3 (14,1 - 20,8)	99,8 (98,9 - 100,0)	98,4 (97,0 - 99,3)	95,0 (92,7 - 96,7)
18 à 64	ADACEL <sup>MD</sup>	739-741	62,6 (59,0 - 66,1)	14,3 (11,9 - 17,0)	94,1 <sup>‡</sup> (92,1 - 95,7)	78,0 <sup>§</sup> (74,8 - 80,9)	87,4 <sup>‡</sup> (84,8 - 89,7)
	dT	506-507	63,3 (59,0 - 67,5)	16,0 (12,9 - 19,5)	95,1 (92,8 - 96,8)	79,9 (76,1 - 83,3)	83,4 (79,9 - 86,5)

\* N = nombre de participants présents dans la population traitée selon le protocole et à propos desquels des données étaient disponibles.

† Une réponse à un rappel est définie comme une multiplication par 4 de la concentration en anticorps si la concentration pré vaccinale était égale ou inférieure à la valeur seuil, et comme une multiplication par deux en cas de concentration pré vaccinale supérieure à la valeur seuil. Cette valeur était de 2,56 UI /ml pour la diphtérie.

‡ Les taux de séroprotection ≥ 0,10 UI/ml et les taux de réponse au rappel par ADACEL<sup>MD</sup> n'étaient pas inférieurs à ceux constatés après l'administration du vaccin dT [les limites inférieures des intervalles bilatéraux de confiance à 95 % concernant les différences entre les taux de séroconversion à > 0,1 UI/ml (ADACEL<sup>MD</sup> moins vaccin dT) sont > - 10 % dans chaque groupe d'âge).

§ Les taux de séroprotection ≥ 1,0 UI/ml n'étaient pas définis comme un critère de jugement principal à caractère prospectif.

Les études séroépidémiologiques montrent clairement l'effet de l'augmentation de l'âge sur la diminution des concentrations d'anticorps dirigés contre la diphtérie et le tétanos. Cette tendance liée à l'âge se manifeste pour la diphtérie au travers des taux de séroprotection (≥ 0,1 UI/mL) et des CMG avant et après la vaccination, et ce de façon similaire après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> ou du vaccin dT. Il n'en est pas de même pour le tétanos. Tous les participants ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup> et tous ceux ayant reçu le vaccin dT, sauf 1, ont bénéficié de taux séroprotecteurs contre le tétanos (≥ 0,1 UI/mL) après la vaccination.

Les CMG en antigènes coquelucheux AC, FHA, PRN et FIM avant la vaccination et 1 mois après celle-ci sont présentées au [Tableau 10](#). Les adolescents ont obtenu des CMG et des taux de réponse au rappel un peu plus élevés après la vaccination que les adultes. Les résultats des adultes jeunes (18 à 48 ans) étaient généralement plus élevés que ceux des adultes plus âgés (49 à 64 ans). En revanche, si l'on considère l'ensemble de la population âgée de 11 à 64 ans, les CMG anticoquelucheuses observées pour chaque antigène affichaient de fortes augmentations après la vaccination par ADACEL<sup>MD</sup>.

Après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup>, les CMG en anticorps anticoquelucheux dirigés contre les divers antigènes coquelucheux ont été constamment plus élevées que dans l'étude d'efficacité Sweden I, et ce aussi bien chez les adultes que chez les adolescents et pour toute la population de l'étude âgée de 11 à 64 ans (voir [Tableau 11](#)).

**Tableau 10 : CMG en anticorps anticoquelucheux observées chez les adolescents et les adultes ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup> dans l'étude Td506**

	Groupe d'âge (années)	Avant la vaccination		Après la vaccination	
		N	CMG (UE/mL)	N	CMG (UE/mL)
Anti-AC	Adolescents	527	14,5	524	309
	Adultes	741	12,5	741	179
Anti-FHA	Adolescents	527	19,5	526	215
	Adultes	741	18,1	741	193
Anti-PRN	Adolescents	526	10,0	526	345
	Adultes	741	8,5	741	342
Anti-FIM	Adolescents	527	25,8	526	1792
	Adultes	741	28,6	741	853

**Tableau 11 : Comparaison des CMG en anticorps anticoquelucheux<sup>‡</sup> observées un mois après une dose d'ADACEL<sup>MD</sup> chez les adolescents et les adultes à celles constatées chez les nourrissons un mois après la vaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois dans l'essai d'efficacité portant sur TRIPACEL<sup>MD</sup>**

	Adolescents	Adultes
	Rapport des CMG ADACEL <sup>MD*</sup> /TRIPACEL <sup>MD†</sup> (IC 95 %)	Rapport des CMG ADACEL <sup>MD‡</sup> /TRIPACEL <sup>MD†</sup> (IC 95 %)
Anti-AC	3,6 (2,8 - 4,5) <sup>§</sup>	2,1 (1,6 - 2,7) <sup>§</sup>
Anti-FHA	5,4 (4,5 - 6,5) <sup>§</sup>	4,8 (3,9 - 5,9) <sup>§</sup>
Anti-PRN	3,2 (2,5 - 4,1) <sup>§</sup>	3,2 (2,3 - 4,4) <sup>§</sup>
Anti-FIM	5,3 (3,9 - 7,1) <sup>§</sup>	2,5 (1,8 - 3,5) <sup>§</sup>

<sup>‡</sup> Les CMG en anticorps, mesurées en unités ELISA, ont été calculées séparément pour les nourrissons, les adolescents et les adultes.

\* N = 524 à 526, nombre d'adolescents présents dans la population traitée selon le protocole sur lesquels des données étaient disponibles pour ADACEL<sup>MD</sup>.

† N = 80, nombre de nourrissons ayant reçu TRIPACEL<sup>MD</sup> sur lesquels des données étaient disponibles après la dose 3 (analyse des sérums de l'étude de l'efficacité Sweden I effectuée en même temps que celle d'échantillons provenant de l'essai clinique Td506).

‡ N = 741, nombre d'adultes présents dans la population traitée selon le protocole sur lesquels des données étaient disponibles pour ADACEL<sup>MD</sup>.

§ Les CMG observées après l'administration du vaccin ADACEL<sup>MD</sup> n'étaient pas inférieures à celles constatées après l'administration de TRIPACEL<sup>MD</sup> (limite inférieure de l'IC à 95% du rapport des CMG ADACEL<sup>MD</sup>/TRIPACEL<sup>MD</sup> >0,67).

**Tableau 12 : Réactions à l'administration de rappel d'antigènes coquelucheux observées un mois après une dose d'ADACEL<sup>MD</sup> chez les adolescents et les adultes**

	Adolescents		Adultes		Taux prédéfinis comme acceptables* % <sup>†</sup>
	N <sup>‡</sup>	% (IC 95 %)	N <sup>‡</sup>	% (IC 95 %)	
<b>Anti-AC</b>	524	92,0 (89,3 - 94,2)	739	84,4 (81,6 - 87,0)	81,2
<b>Anti-FHA</b>	526	85,6 (82,3 - 88,4)	739	82,7 (79,8 - 85,3)	77,6
<b>Anti-PRN</b>	525	94,5 (92,2 - 96,3)	739	93,8 (91,8 - 95,4)	86,4
<b>Anti-FIM</b>	526	94,9 (92,6 - 96,6)	739	85,9 (83,2 - 88,4)	82,4

\* Le taux de réponse à chaque antigène était défini comme acceptable si la limite inférieure de l'IC 95 % pour ce taux n'était pas inférieure de plus de 10 % à celle constatée lors des essais cliniques précédents.

† Une réponse à l'administration de rappel des divers antigènes était définie comme une multiplication par 4 de la concentration en anticorps si la concentration prévacinale était égale ou inférieure à la valeur seuil, et une multiplication par 2 si la concentration prévacinale était supérieure à la valeur seuil. En ce qui concerne les antigènes coquelucheux, les valeurs seuils étaient établies sur la base des données sur les anticorps recueillies auprès des adolescents et des adultes ayant participé à des essais cliniques antérieurs. Les valeurs seuils étaient de 85 UE/ml pour l'AC, 170 UE/ml pour la FHA, 115 UE/ml pour la PRN et 285 UE/ml pour les FIM.

‡ N = nombre de sujets présents dans la population traitée selon le protocole sur lesquels des données étaient disponibles.

### Persistance des anticorps

Dans l'étude Td506, 299 adolescents (de 11 à 17 ans) et 349 adultes (de 18 à 64 ans) vaccinés par ADACEL<sup>MD</sup>, ainsi que 282 adolescents et 287 adultes vaccinés par vaccin dT, ont été suivis pendant 1 et 3 ans après leur vaccination pour mesurer la persistance des anticorps dirigés contre les antigènes du vaccin. Un an après la vaccination, le taux de séroprotection pour le tétanos et la diphtérie est resté très élevé, presque à 100 % pour tous les groupes d'âge. Pour les anticorps anticoquelucheux, le taux est

également resté élevé de façon constante, dépassant les titres avant la vaccination, et indique une efficacité protectrice continue. Bien qu'il continue à y avoir une baisse de tous les anticorps entre 1 et 3 ans après la vaccination, le taux de séroprotection pour le tétanos et la diphtérie est resté élevé (> 95 % à un taux d'anticorps  $\geq 0,01$  UI/mL pour tous les groupes d'âge) 3 ans après la vaccination. Pour la coqueluche, le taux d'anticorps 3 ans après la vaccination est toujours sensiblement plus élevé que le taux avant la vaccination. Le profil des anticorps à long terme observé dans cette étude indique que la protection contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche est maintenue 1 et 3 ans après l'administration d'une dose de rappel unique) d'ADACEL<sup>MD</sup> à des adolescents (11 – 17 ans) et à des adultes (18 – 64 ans). Le [Tableau 13](#) résume les données concernant la diphtérie et le tétanos, et le [Tableau 14](#), celles relatives aux antigènes coquelucheux.

**Tableau 13 : Diphtérie et tétanos – Persistance des taux de séroprotection à des niveaux  $\geq 0,01$  UI/mL et  $\geq 0,1$  UI/mL dans l'étude Td506**

Antigène	Moment	Âge en années	ADACEL <sup>MD</sup>			Vaccin dT		
			N*	% $\geq 0,01$ UI/mL	% $\geq 0,1$ UI/mL	N*	% $\geq 0,01$ UI/mL	% $\geq 0,1$ UI/mL
Diphtérie	Avant la vaccination	11 - 17	227	100,0	70,5	186	100,0	76,3
		18 - 64	225	89,3	60,9	182	91,2	59,3
	1 mois après	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	97,8	93,3	182	98,4	91,8
	1 an après	11 - 17	227	100,0	99,6	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	96,9	88,4	182	98,4	90,7
	3 ans après	11 - 17	227	100,0	96,9	186	100,0	97,8
		18 - 64	225	95,6	81,3	182	97,3	84,1
Tétanos	Avant la vaccination	11 - 17	227	100,0	99,6	186	100,0	98,9
		18 - 64	225	100,0	97,3	182	99,5	95,1
	1 mois après	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	100,0	100,0	182	100,0	100,0
	1 an après	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	224	100,0	100,0	182	100,0	100,0
	3 ans après	11 - 17	227	100,0	100,0	186	100,0	100,0
		18 - 64	225	100,0	98,7	182	100,0	100,0

\* Population traitée selon le protocole

**Tableau 14 : Antigènes coquelucheux - Persistance des concentrations moyennes géométriques (CMG) chez les sujets ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup> dans l'étude Td506**

Antigène	Moment	Âge en années	N*	CMG
AC (UE/mL)	Avant la vaccination	11 – 17	227	13,53
		18 – 64	225	11,39
	1 mois après	11 – 17	227	303,93
		18 – 64	225	151,92
	1 an après	11 – 17	227	115,28
		18 – 64	224	64,88
	3 ans après	11 – 17	227	65,87
		18 – 64	225	48,29
FHA (UE/mL)	Avant la vaccination	11 – 17	227	19,59
		18 – 64	225	18,61
	1 mois après	11 – 17	227	196,38
		18 – 64	225	184,60
	1 an après	11 – 17	227	95,32
		18 – 64	225	87,07
	3 ans après	11 – 17	227	52,22
		18 – 64	225	59,15
PRN (UE/mL)	Avant la vaccination	11 – 17	226	9,50
		18 – 64	225	8,68
	1 mois après	11 – 17	227	322,27
		18 – 64	225	357,99
	1 an après	11 – 17	227	131,94
		18 – 64	225	163,02
	3 ans après	11 – 17	227	82,70
		18 – 64	225	113,05
FIM (UE/mL)	Avant la vaccination	11 – 17	227	24,76
		18 – 64	225	26,05
	1 mois après	11 – 17	227	1818,85
		18 – 64	225	698,07
	1 an après	11 – 17	227	706,99
		18 – 64	225	309,36
	3 ans après	11 – 17	227	352,77
		18 – 64	225	184,64

\* Population traitée selon le protocole

## Innocuité

Les réactions locales et générales notifiées à l'interrogatoire ont été suivies pendant les 14 jours suivant la vaccination à l'aide d'une fiche-journal. Les participants ont été suivis pendant 28 jours pour déceler tout effet indésirable non notifié à l'interrogatoire, ainsi que pendant les 6 mois suivant la vaccination en ce qui concerne les consultations d'un service d'urgence, les consultations non programmées dans un cabinet médical, les hospitalisations et les effets indésirables graves.

Les fréquences de réactions locales et générales notifiées à l'interrogatoire après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> étaient comparables à celles observées avec le vaccin dT. Les fréquences de réactions notifiées à l'interrogatoire survenues entre les Jours 0 et 14 suivant l'administration d'une dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de vaccin dT sont présentées au [Tableau 15](#).

La plupart de ces réactions ont été signalées à une fréquence similaire après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de vaccin dT. Peu de participants (< 1 %) ont cherché à recevoir des soins médicaux suite à ces manifestations. La douleur au point d'injection était la réaction indésirable la plus fréquente et touchait 63 à 78 % de l'ensemble des personnes vaccinées. Chez les adolescents, la fréquence globale de la douleur était statistiquement différente dans les groupes ADACEL<sup>MD</sup> et vaccin dT, mais les fréquences des douleurs modérées ou intenses ne différaient pas significativement. Chez les adultes, les fréquences ne divergeaient pas de façon significative. La plupart des réactions au point d'injection sont survenues au cours des trois premiers jours suivant la vaccination et ont été de courte durée (moyenne inférieure à trois jours). La céphalée était la réaction générale la plus fréquente, mais était habituellement transitoire et d'intensité faible ou modérée.

Tableau 15 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire chez les adolescents et les adultes dans l'étude Td506, du Jour 0 au Jour 14 après l'administration d'une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de vaccin dT

Réactions notifiées à l'interrogatoire *	Sévérité	Adolescents		Adultes	
		ADACEL <sup>MD</sup> (N = 1 184)	dT (N = 792)	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 1 752)	dT (N = 573)
<b>Réactions au point d'injection*</b>					
Douleur	<b>De tout type</b>	77,8	71,0	65,7	62,9
	Intense <sup>†</sup>	1,5	0,6	1,1	0,9
Œdème	<b>De tout type</b>	20,9	18,3	21,0	17,3
	> 35 mm	6,4	5,5	5,7	5,5
Érythème	<b>De tout type</b>	20,8	19,7	24,7	21,6
	> 35 mm	6,0	5,3	6,2	4,8
<b>Réactions générales<sup>‡</sup></b>					
Céphalée	<b>De tout type</b>	43,7	40,4	33,9	34,1
	Intense	2,0	1,5	2,8	2,1
Douleur corporelle ou faiblesse musculaire	<b>De tout type</b>	30,4	29,9	21,9	18,8
	Intense	1,3	0,9	1,2	0,9
Fatigue	<b>De tout type</b>	30,2	27,3	24,3	20,7
	Intense	1,2	1,0	1,3	0,5
Frissons	<b>De tout type</b>	15,1	12,6	8,1	6,6
	Graves	0,5	0,1	0,7	0,5
Nausées	<b>De tout type</b>	13,3	12,3	9,2	7,9
	Graves	1,0	0,6	0,8	0,5
Œdème ou douleur articulaire	<b>De tout type</b>	11,3	11,7	9,1	7,0
	Grave	0,3	0,1	0,5	0,5
Diarrhée	<b>De tout type</b>	10,3	10,2	10,3	11,3
	Grave	0,3	0,0	0,5	0,5
Œdème des ganglions lymphatiques	<b>De tout type</b>	6,6	5,3	6,5	4,1
	Grave	0,1	0,0	0,1	0,0
Fièvre	≥ 38,0 °C	5,0	2,7	1,4	1,1
	≥ 39,5 °C	0,2	0,1	0,0	0,2
Vomissements	<b>De tout type</b>	4,6	2,8	3,0	1,8
	Grave	0,5	0,3	0,5	0,2
Éruption cutanée	<b>De tout type</b>	2,7	2,0	2,0	2,3

\* Les réactions générales notifiées à l'interrogatoire après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> étaient toutes non inférieures à celles observées après le vaccin dT (limite supérieure de l'IC 95% concernant la différence des fréquences pour ADACEL<sup>MD</sup> moins vaccin dT < 10 %).

† Incapacitante, entravant l'accomplissement des activités habituelles et susceptible de nécessiter ou nécessitant effectivement des soins médicaux, ou justifiant une absence scolaire ou professionnelle.

‡ Tous les taux de réactions générales notifiées à l'interrogatoire après administration d'ADACEL<sup>MD</sup> étaient non inférieurs aux taux après le vaccin dT (limite supérieure de l'IC 95 % concernant la différence de taux pour ADACEL<sup>MD</sup> moins vaccin dT < 10 %).

Deux événements indésirables graves, considérés comme étant liés à la vaccination, ont été signalés au cours de l'étude Td506 : un cas de migraine grave avec paralysie faciale unilatérale, et un diagnostic de compression nerveuse dans le cou et le bras gauche. Ces deux affections ont disparu spontanément ou à la suite d'un traitement.

### **Td508 : Comparaison d'ADACEL<sup>MD</sup> à QUADRACEL<sup>MD</sup> [Vaccin anticoquelucheux acellulaire combiné et anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]**

Dans l'étude Td508, 593 enfants de 4 à 6 ans ayant antérieurement reçu un total de 4 doses de PENTACEL<sup>MD</sup> comprenant la primovaccination [vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec le vaccin anticoquelucheux acellulaire combiné et des anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé - DCaT-VPI combiné à un vaccin contre Hib] à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois environ ont été randomisés pour recevoir ADACEL<sup>MD</sup> ou QUADRACEL<sup>MD</sup> (DCaT-VPI). L'étude Td508 utilisait une méthodologie à double insu modifié ('avec observateur aveugle') parce qu'ADACEL<sup>MD</sup> est fourni en fioles à dose unique, alors que QUADRACEL<sup>MD</sup> l'était en ampoules. Au total, 590 participants ont été vaccinés dans les deux groupes de traitement : 298 par une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup>, et 292 par une seule dose de QUADRACEL<sup>MD</sup>.

#### **Immunogénicité**

Les taux de séroprotection contre la diphtérie et le tétanos constatés après la vaccination par ADACEL<sup>MD</sup> se sont révélés non inférieurs à ceux obtenus avec QUADRACEL<sup>MD</sup>. Tous les sujets vaccinés (100 %) ont obtenu des taux d'antitoxines diphtériques et tétaniques  $\geq 0,1$  UI/mL. Après la vaccination, les CMG observées dans le groupe ADACEL<sup>MD</sup> en ce qui concerne la diphtérie étaient inférieures à celles constatées dans le groupe QUADRACEL<sup>MD</sup>, ce qui s'explique par le contenu inférieur en antigènes diphtériques d'ADACEL<sup>MD</sup> (voir [Tableau 16](#)).

**Tableau 16 : Taux de séroprotection contre le tétanos et la diphtérie observés chez les enfants de 4 à 6 ans après une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de QUADRACEL<sup>MD</sup> dans l'étude Td508**

Antitoxine	Vaccin	Avant la vaccination			Après la vaccination		
		N	% ≥ 0,10 (UI/mL)	% ≥ 1,0 (UI/mL)	N	% ≥ 0,10 (UI/mL)	% ≥ 1,0 (UI/mL)
Tétanos	ADACEL <sup>MD</sup>	265	95,5	26,4	265	100,0	100,0
	QUADRACEL <sup>MD</sup>	252	96,4	23,8	254	100,0	99,6
Diphtérie	ADACEL <sup>MD</sup>	265	86,0	34,7	265	100,0	97,7
	QUADRACEL <sup>MD</sup>	253	87,4	33,2	253	100,0	98,0

Les CMG obtenues contre les antigènes coquelucheux AC, FHA, PRN et FIM, avant la vaccination et un mois après sont présentées au [Tableau 17](#). Après la vaccination, les CMG en anticorps anticoquelucheux dirigés contre les divers antigènes ont toutes connu de fortes élévations chez toutes les personnes vaccinées. Les CMG et les quadruplements de taux observés après la vaccination étaient généralement comparables dans les deux groupes vaccinés, bien que l'anti-AC et l'anti-FHA soient légèrement plus élevés chez les personnes vaccinées par QUADRACEL<sup>MD</sup>, ce qui s'explique par le contenu plus élevé en AC et FHA de QUADRACEL<sup>MD</sup>, alors que les anti-PRN et anti-FIM étaient légèrement plus abondants après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup>. Les CMG en anticorps anticoquelucheux observées après ADACEL<sup>MD</sup> ont été constamment plus élevées que dans l'étude d'efficacité Sweden I.

**Tableau 17 : CMG en anticorps anticoquelucheux observées chez les enfants de 4 à 6 ans après une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de QUADRACEL<sup>MD</sup> dans l'étude Td508**

	Vaccin	Avant la vaccination		Après la vaccination	
		N	CMG (UE/mL)	N	CMG (UE/mL)
Anti-AC	ADACEL <sup>MD</sup>	263	19,9	262	297
	QUADRACEL <sup>MD</sup>	251	19,3	254	331
Anti-FHA	ADACEL <sup>MD</sup>	263	15,1	263	198
	QUADRACEL <sup>MD</sup>	251	15,4	254	258
Anti-PRN	ADACEL <sup>MD</sup>	263	16,3	263	304
	QUADRACEL <sup>MD</sup>	251	16,3	254	243
Anti-FIM	ADACEL <sup>MD</sup>	263	52,3	263	1177
	QUADRACEL <sup>MD</sup>	251	52,6	254	738

## Innocuité

Les réactions locales et générales notifiées à l'interrogatoire ont été suivies pendant les 14 jours suivant la vaccination à l'aide d'une fiche-journal. Les participants ont été suivis pendant 28 à 42 jours sur les plans des effets indésirables non recherchés par un interrogatoire, des consultations d'un service d'urgence, des consultations non programmées dans un cabinet médical, des hospitalisations et des effets indésirables sérieux.

Les fréquences de réactions au point d'injection et de fièvre observées après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> permettent de conclure à la non-infériorité de ce produit vis-à-vis de QUADRACEL<sup>MD</sup>; la comparaison de ces fréquences montre même qu'elles sont significativement plus faibles sous ADACEL<sup>MD</sup> que sous QUADRACEL<sup>MD</sup>. Les fréquences de réactions générales observées, à l'exception de la fièvre, étaient comparables pour les deux vaccins. (Voir [Tableau 18](#)). Aucun œdème s'étendant à l'ensemble du membre n'a été spontanément signalé dans les deux groupes vaccinés.

**Tableau 18 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire chez les enfants de 4 à 6 ans entre les Jours 0 et 14 après une seule dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de QUADRACEL<sup>MD</sup> dans l'étude Td508**

Réactions notifiées à l'interrogatoire	Sévérité	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 298)	QUADRACEL <sup>MD</sup> (N = 290)
<b>Au point d'injection*</b>			
<b>Douleur</b>	<b>De tout type</b>	39,6	67,2
	<b>Intense<sup>†</sup></b>	0,3	1,0
<b>Œdème</b>	<b>De tout type</b>	24,2	33,8
	<b>&gt; 35mm</b>	10,1	17,2
<b>Érythème</b>	<b>De tout type</b>	34,6	51,7
	<b>&gt; 35mm</b>	11,7	29,0
<b>Générales</b>			
<b>Céphalée</b>	<b>De tout type</b>	16,4	16,9
	<b>Intense</b>	0,0	0,7
<b>Douleur corporelle ou faiblesse musculaire</b>	<b>De tout type</b>	6,4	8,3
	<b>Intense</b>	0,0	0,7
<b>Fatigue</b>	<b>De tout type</b>	31,5	36,6
	<b>Intense</b>	0,3	3,1
<b>Frissons</b>	<b>De tout type</b>	7,1	10,0
	<b>Graves</b>	0,0	0,3
<b>Nausées</b>	<b>De tout type</b>	9,4	10,0

Réactions notifiées à l'interrogatoire	Sévérité	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 298)	QUADRACEL <sup>MD</sup> (N = 290)
	Graves	0,0	0,3
Œdème ou douleur articulaires	De tout type	4,0	4,5
	Graves	0,0	0,0
Diarrhée	De tout type	14,4	9,7
	Grave	0,7	0,7
Œdème des ganglions lymphatiques	De tout type	5,4	8,3
	Grave	0,0	0,0
Fièvre	≥ 38,0 °C	8,7	16,9
	≥ 39,5 °C	1,7	1,4
Vomissements	De tout type	8,1	10,0
	Graves	1,3	0,0
Éruption cutanée	De tout type	8,4	14,1
Anorexie	De tout type	21,5	22,1
	Grave	0,7	2,1

\* Tous les taux de réaction au point d'injection après administration d'ADACEL<sup>MD</sup> étaient non inférieurs aux taux après administration de QUADRACEL<sup>MD</sup> (limite supérieure de l'IC 95 % concernant la différence de taux pour ADACEL<sup>MD</sup> moins QUADRACEL<sup>MD</sup> < 10 %)

† Invalidante, empêchant l'accomplissement des activités habituelles, susceptible de nécessiter ou nécessitant effectivement des soins médicaux ou une absence scolaire ou professionnelle.

### Td515 : Comparaison d'ADACEL<sup>MD</sup> aux anatoxines tétanique et diphtérique adsorbées pour l'usage chez les adultes

L'étude Td515 a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'ADACEL<sup>MD</sup> chez les adultes ≥ 65 ans. Cet essai comparatif, multicentrique, randomisé, à double insu a inclus 1 563 participants, dont 519 âgés ≥ 75 ans. L'inclusion était stratifiée par âge afin de garantir une représentation adéquate de tout l'intervalle d'âge. Les participants à l'étude Td515 n'avaient pas reçu de vaccin contenant des anatoxines tétaniques ou diphtériques au cours des 5 années précédentes et étaient considérés comme n'ayant pas reçu de vaccination antérieure contre la coqueluche. Les participants à l'étude Td515 ne présentaient pas d'antécédents documentés de tétanos, de diphtérie ou de coqueluche. Après l'inclusion, les participants ont été randomisés afin de recevoir une dose d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de vaccin dT. Le sous-groupe d'immunogénicité conforme au protocole comprenait 1 094 sujets recevant ADACEL<sup>MD</sup> et 371 le vaccin dT. Des échantillons de sérum ont été obtenus avant et environ 35 jours après la vaccination. Les données démographiques étaient similaires entre les groupes vaccinés.

**Immunogénicité**

Comme chez les adolescents et les jeunes adultes, le taux de séroprotection contre le tétanos et la diphtérie ( $\geq 0,1$  UI/mL) et le taux de réponse au rappel chez les adultes  $\geq 65$  ans étaient au moins aussi élevés chez les sujets vaccinés à l'aide d'ADACEL<sup>MD</sup> que chez les sujets vaccinés à l'aide du vaccin dT (voir [Tableau 19](#)). Lorsque l'on a comparé cela au taux d'anticorps anticoquelucheux observés chez les nourrissons après une série vaccinale primaire à l'aide de 3 ou 4 doses de TRIPACEL<sup>MD</sup>, les adultes  $\geq 65$  ans vaccinés avec une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup> ont obtenu une CMG inférieure pour certains des antigènes coquelucheux. Néanmoins, le taux sérique pour les 4 anticorps anticoquelucheux a été multiplié par au moins 4,4 par rapport au taux avant vaccination, indiquant une amélioration du degré de protection contre la coqueluche (voir [Tableau 20](#)). ADACEL<sup>MD</sup> a entraîné des réponses au rappel chez des proportions acceptables (critère :  $\geq 60$  %) de participants pour tous les antigènes de la coqueluche (70,0 à 76,7 %), à l'exception de l'AC, pour lequel 52,9 % des participants ont obtenu une réponse au rappel.

**Tableau 19 : Taux de séroprotection contre le tétanos et la diphtérie observés chez les adultes  $\geq 65$  ans après l'administration d'une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de vaccin dT dans l'étude Td515**

Antitoxine	Vaccin	Avant la vaccination			Après la vaccination	
		N	% $\geq 0,10$ (UI/mL)	% $\geq 0,10$ (UI/mL)	% $\geq 0,10$ (UI/mL)	% $\geq 1,0$ (UI/mL)
Tétanos	ADACEL <sup>MD</sup>	1 075 – 1 089	79,9	47,4	98,4	93,8
	dT	368	78,8	43,2	98,1	91,8
Diphtérie	ADACEL <sup>MD</sup>	1 092 – 1 093	38,7	10,6	77,4	52,7
	dT	370 - 371	41,4	12,2	79,2	47,4

**Tableau 20 : Facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (FAMG) des antigènes coquelucheux observés chez les adultes  $\geq 65$  ans après l'administration d'une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup> dans l'étude Td515**

Antigène (UE/mL)	Avant la vaccination			Après la vaccination			
	N	CMG*	IC 95 %	CMG*	IC 95 %	FAMG <sup>†</sup>	IC 95 %
AC	957	11,7	(10,8; 12,6)	59,8	(55,4; 64,5)	4,4	(4,1; 4,7)
FHA	1 091	25,5	(23,9; 27,1)	195,9	(184,7; 207,7)	7,6	(7,1; 8,1)
PRN	1 090	4,6	(4,3; 4,9)	69,5	(61,8; 78,1)	10,4	(9,3; 11,5)
FIM	1 021	8,7	(7,8; 9,6)	182,0	(162,3; 204,1)	15,1	(13,5; 16,8)

\* Pour les CMG, les valeurs inférieures à la limite de quantification inférieure (LDQI) étaient traitées comme étant  $0,5 \times$  LDQI, où LDQI est égale à 3 UE/mL pour FHA et 4 UE/mL pour AC, PRN et FIM.

† Pour les augmentations, une valeur avant la vaccination inférieure à la LDQI était traitée comme LDQI et une valeur après vaccination inférieure à la LDQI était traitée comme  $0,5 \times$  LDQI.

**Innocuité**

Les réactions générales et au point d'injection notifiées à l'interrogatoire ont été surveillées pendant 14 jours après la vaccination à l'aide d'un journal. Les participants ont été surveillés pendant 6 mois afin de détecter tout événement indésirable non notifié à l'interrogatoire et de connaître toutes les visites aux urgences, les consultations non planifiées chez un médecin, les hospitalisations et les événements indésirables graves.

Les taux observés pour les réactions au point d'injection et les réactions générales étaient comparables entre les vaccins ADACEL<sup>MD</sup> et dT (voir [Tableau 21](#)).

**Tableau 21 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire chez les adultes ≥65 ans entre le jour 0 et le jour 14 après avoir reçu une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup> ou de vaccin dT dans l'étude Td515**

Réactions notifiées à l'interrogatoire	Sévérité	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 1 153)	dT (N = 387)
<b>Point d'injection*</b>			
Douleur	<b>De tout type</b>	43,0	42,1
	Intense†	0,5	0,3
Érythème	<b>De tout type</b>	24,3	22,2
	≥ 35 mm	4,5	4,9
Œdème	<b>De tout type</b>	18,1	15,2
	≥ 35 mm	3,5	4,4
<b>Générales</b>			
Myalgie	<b>De tout type</b>	28,4	27,9
	Intense	1,5	1,6
Céphalée	<b>De tout type</b>	18,2	19,6
	Intense	0,6	1,0
Malaise	<b>De tout type</b>	17,2	16,3
	Intense	1,1	1,6
Fièvre	<b>De tout type</b>	0,5	0,5
	Intense	<0,1	0,0

\* Les taux de réactions au point d'injection observés après administration d'ADACEL<sup>MD</sup> ont tous été non inférieurs à ceux constatés après administration du vaccin dT (limite supérieure de l'IC 95 % pour la différence entre les taux d'ADACEL<sup>MD</sup> moins dT < 10 %).

† Invalidante, empêchant l'accomplissement des activités habituelles, susceptible de nécessiter ou nécessitant effectivement des soins médicaux ou une absence scolaire ou professionnelle.

**TD9805 : Administration concomitante d'un vaccin contre l'hépatite B**

Dans l'essai clinique TD9805, 269 adolescents de 11 à 12 ans ont été randomisés en deux groupes de traitement. Ces 269 participants ont été vaccinés comme suit : 135 ont reçu une dose unique de 0,5 mL d'ADACEL<sup>MD</sup> administrée isolément (suivie de la première dose de vaccin contre l'hépatite B [Recombivax HB<sup>MD</sup>, fabriqué par Merck et Co., Inc.] un mois plus tard), et 134 ont reçu une dose unique de 0,5 mL d'ADACEL<sup>MD</sup> en même temps que la première dose d'une primovaccination en 3 doses (0, 1 et 6 mois) contre l'hépatite B.

**Immunogénicité**

Les taux de séroprotection contre le tétanos et la diphtérie, tels que mesurés par les concentrations en antitoxines sériques un mois après la vaccination, étaient de 100% dans les deux groupes vaccinés (voir [Tableau 22](#)).

**Tableau 22 : Taux de séroprotection contre le tétanos et la diphtérie observés chez les adolescents un mois après l'administration d'une dose unique d'ADACEL<sup>MD</sup>, isolément ou en association avec un vaccin contre l'hépatite B, dans l'étude TD9805**

Vaccin	Antitoxine tétanique		Antitoxine diphtérique	
	N*	% ≥ 0,10 (UE/mL)	N*	% ≥ 0,10 (UI/mL)
ADACEL <sup>MD</sup>	118	100,0	118	100,0
ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B	129	100,0	129	100,0

\* Population traitée selon le protocole

Un mois après la vaccination, la production d'anticorps en réaction aux antigènes coquelucheux était comparable dans les deux groupes, et les CMG étaient plusieurs fois plus élevées que celles observées dans l'étude d'efficacité Sweden I (voir [Tableau 23](#)).

**Tableau 23 : CMG en anticorps anticoquelucheux observées chez les adolescents après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup>, isolément ou en association avec un vaccin contre l'hépatite B, dans l'étude TD9805**

	Vaccin	Avant la vaccination		Après la vaccination	
		N	CMG (UE/mL)	N	CMG (UE/mL)
Anti-AC	ADACEL <sup>MD</sup>	118	12,1	118	169
	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B	129	10,4	129	144
Anti-FHA	ADACEL <sup>MD</sup>	118	32,7	118	445
	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B	129	33,8	129	375
Anti-PRN	ADACEL <sup>MD</sup>	118	9,5	118	280
	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B	129	7,9	129	303
Anti-FIM	ADACEL <sup>MD</sup>	118	45,0	118	1033
	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B	129	44,6	129	1130

Pratiquement tous les participants (100 % et 99,2 % dans les vaccinations séquentielle et concomitante, respectivement) ont obtenu des taux séroprotecteurs ( $\geq 10$  mUI/mL) d'anticorps anti-hépatite B. L'administration concomitante d'ADACEL<sup>MD</sup> n'a donc pas paru perturber l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B.

### Persistance des anticorps

Dans l'étude TD9805, 267 adolescents âgés de 11 à 14 ans au début de l'étude ont fourni des échantillons de sérum, 1 an (N = 154), 3 ans (N = 165), 5 ans (N = 165) et 10 ans (N = 150) après leur vaccination par ADACEL<sup>MD</sup>, pour que l'on puisse évaluer la persistance de leurs anticorps. Le [Tableau 24](#) résume les données concernant la diphtérie et le tétanos, et le [Tableau 25](#), celles relatives à la coqueluche. Le profil des anticorps à long terme indique que la séroprotection contre la diphtérie et le tétanos est maintenue pendant au moins 5 ans après une dose de rappel d'ADACEL<sup>MD</sup> administrée seule ou en association avec le vaccin contre l'hépatite B chez les adolescents. En ce qui concerne la coqueluche, la réponse à ADACEL<sup>MD</sup> était forte et les anticorps sont restés à un taux de 2 à 5 fois plus élevé qu'avant la vaccination. 10 ans après la vaccination, les CMG ont décliné davantage, en particulier pour les antigènes AC et FHA, pour lesquels les taux d'anticorps ont décru presque jusqu'aux taux d'avant-vaccination.

**Tableau 24 : Diphtérie et tétanos - Persistance des taux de séroprotection à des niveaux  $\geq 0,01$  UI/mL et  $\geq 0,10$  UI/mL dans l'étude TD9805**

Antigène	Consultation	$\geq 0,01$ (UI/mL)*		$\geq 0,10$ (UI/mL)*	
		N <sup>†</sup>	%	N <sup>†</sup>	%
Diphtérie	Avant la vaccination	267	100,0	267	82,8
	1 mois après	267	100,0	267	100,0
	1 an après	154	100,0	154	98,7
	3 ans après	165	100,0	165	98,8
	5 ans après	163	100,0	163	75,5
	10 ans après	149	99,3	149	66,4
Tétanos	Avant la vaccination	267	99,3	267	98,9
	1 mois après	267	100,0	267	100,0
	1 an après	154	100,0	154	100,0
	3 ans après	164	100,0	164	100,0
	5 ans après	161	100,0	161	100,0
	10 ans après	148	100,0	148	99,3

\* UI/mL pour la diphtérie; UE/mL pour le tétanos

† Population traitée selon le protocole – groupes réunis

**Tableau 25 : Antigènes coquelucheux – Persistance des concentrations moyennes géométriques (CMG) après l’administration d’ADACEL<sup>MD</sup> dans l’étude TD9805**

Antigène	Consultation	N*	CMG
<b>AC (UE/mL)</b>	<b>Avant la vaccination</b>	267	11,13
	<b>1 mois après</b>	267	153,32
	<b>1 an après</b>	154	51,70
	<b>3 ans après</b>	165	36,40
	<b>5 ans après</b>	165	28,24
	<b>10 ans après</b>	139	12,38
<b>FHA (UE/mL)</b>	<b>Avant la vaccination</b>	267	33,02
	<b>1 mois après</b>	267	396,74
	<b>1 an après</b>	154	106,71
	<b>3 ans après</b>	165	80,84
	<b>5 ans après</b>	165	64,74
	<b>10 ans après</b>	150	40,39
<b>PRN (UE/mL)</b>	<b>Avant la vaccination</b>	267	8,36
	<b>1 mois après</b>	267	285,40
	<b>1 an après</b>	154	75,95
	<b>3 ans après</b>	165	54,36
	<b>5 ans après</b>	165	45,74
	<b>10 ans après</b>	150	26,44
<b>FIM (UE/mL)</b>	<b>Avant la vaccination</b>	267	45,48
	<b>1 mois après</b>	267	1058,62
	<b>1 an après</b>	154	324,84
	<b>3 ans après</b>	165	181,93
	<b>5 ans après</b>	165	157,79
	<b>10 ans après</b>	150	116,41

\* Population traitée selon le protocole – groupes réunis

### Innocuité

Aucune différence cliniquement importante n’a été observée sur le plan des réactions locales ou générales, que ce soit entre les heures 0 et 24 ou 24 à 72, ou encore entre les jours 3 et 14 suivant la

vaccination par ADACEL<sup>MD</sup>, administré isolément ou en concomitance avec un vaccin contre l'hépatite B. La fréquence des réactions au point d'injection a accusé une légère tendance à la hausse en cas d'administration concomitante d'ADACEL<sup>MD</sup> et d'un vaccin contre l'hépatite B (voir [Tableau 26](#)).

**Tableau 26 : Fréquence (%) des réactions de toute gravité notifiées à l'interrogatoire des adolescents participant à l'étude TD9805 entre les Jours 0 et 14 suivant l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup>, isolément ou en concomitance avec un vaccin contre l'hépatite B (Hép B)**

Réactions notifiées à l'interrogatoire	0 - 24 heures		24 - 72 heures		3 - 14 jours	
	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 135)	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B (N = 134)	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 135)	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B (N = 134)	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 135)	ADACEL <sup>MD</sup> + Hép B (N = 134)
<b>Au point d'injection</b>						
Douleur	69,6	75,4	44,0	52,2	8,2	15,7
Œdème	15,6	20,1	11,9	18,8	5,2	9,7
Érythème	9,6	12,7	7,5	14,2	2,2	0,7
<b>Générales</b>						
Fatigue	37,0	31,3	16,3	15,7	13,3	12,7
Céphalée	28,1	23,9	17,0	17,9	22,2	17,2
Douleur ou œdème articulaire	19,3	12,7	9,6	7,5	4,4	5,2
Douleur corporelle ou faiblesse musculaire	18,5	19,4	9,6	10,4	9,6	8,2
Frissons	12,6	13,4	3,0	5,2	5,2	4,5
Nausées	12,6	12,7	5,2	2,2	8,9	8,2
Diarrhée	4,4	3,0	4,4	3,7	6,7	9,7
Œdème des ganglions lymphatiques axillaires	2,2	0,0	2,2	3,7	0,7	1,5
Fièvre	0,7	1,5	0,7	1,5	4,4	1,5
Vomissements	0,0	1,5	0,0	0,0	4,4	5,2

### Td502 : Administration concomitante d'un vaccin antigrippal inactivé

Dans l'étude multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée Td502, l'administration concomitante d'ADACEL<sup>MD</sup> et d'un vaccin antigrippal trivalent inactivé (FLUZONE<sup>MD</sup>, vaccin trivalent contre les virus de l'influenza de types A et B, purifié par centrifugation zonale, à virion fragmenté, fabriqué par Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) a été évaluée sur 696 adultes âgés de 19 à 64 ans compris. Un groupe a reçu les vaccins ADACEL<sup>MD</sup> et antigrippal en concomitance (N = 356), et l'autre groupe, le vaccin antigrippal lors de la première consultation, puis ADACEL<sup>MD</sup> (N = 340) à la deuxième, 4 à 6 semaines plus tard.

#### Immunogénicité

Les taux de séroprotection contre la diphtérie et le tétanos (% d'antitoxine sérique  $\geq 0,1$  UI/mL) obtenus suivant l'administration concomitante de vaccins se sont révélés non inférieurs à ceux observés après ADACEL<sup>MD</sup> seul chez les adultes de 19 à 64 ans. Les taux constatés après la vaccination révélaient une forte élévation par rapport aux taux prévacinaux (voir [Tableau 27](#)). En ce qui concerne la diphtérie, les taux de réponse à l'administration concomitante d'un rappel d'ADACEL<sup>MD</sup> et d'un vaccin antigrippal n'étaient pas inférieurs à ceux constatés après l'administration en deux fois. Pour le tétanos, bien que les taux de réponse au rappel ne respectent pas le critère de non-infériorité, plus de 98 % des participants des deux groupes ont obtenu des taux séroprotecteurs  $\geq 0,1$  UI/mL.

**Tableau 27 : Taux de séroprotection contre le tétanos et la diphtérie obtenus par les adultes ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup>, isolément ou en concomitance avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé, dans l'étude Td502**

Antitoxine	Vaccin	Avant la vaccination		Après la vaccination	
		N	% $\geq 0,10$ (UI/mL)	N	% $\geq 0,10$ (UI/mL)
Tétanos	ADACEL <sup>MD</sup>	323	86,1	324	98,1
	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe	353	89,5	354	99,7
Diphtérie	ADACEL <sup>MD</sup>	323	32,5	324	87,0
	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe	354	36,4	354	86,2

Après la vaccination, les CMG en anticorps anticoquelucheux obtenues dans les deux groupes vaccinés étaient élevées et non inférieures en ce qui concerne les AC, FHA et FIM. Pour la PRN, la limite inférieure de l'IC 90 % du rapport des CMG était légèrement inférieure (0,61) au critère de non-infériorité ( $> 0,67$ ). Les valeurs de CMG obtenues pour chacun des antigènes coquelucheux ([Tableau 28](#)), y compris la PRN, dépassaient celles constatées après 3 doses de TRIPACEL<sup>MD</sup> dans l'étude d'efficacité Sweden I.

**Tableau 28 : CMG en anticorps anticoquelucheux observées chez les adultes ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup>, isolément ou en concomitance avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé, dans l'étude Td502**

	Vaccin	Avant la vaccination		Après la vaccination	
		N	CMG (UE/mL)	N	CMG (UE/mL)
Anti-AC	ADACEL <sup>MD</sup>	321	12,6	322	235
	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe	354	12,8	352	186
Anti-FHA	ADACEL <sup>MD</sup>	322	15,7	323	242
	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe	354	16,7	354	201
Anti-PRN	ADACEL <sup>MD</sup>	322	6,7	323	260
	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe	354	6,9	354	192
Anti-FIM	ADACEL <sup>MD</sup>	322	29,6	323	1136
	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe	354	30,9	354	926

L'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> en concomitance avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé n'a pas perturbé la production des anticorps anti-influenza.

#### Innocuité

Les fréquences de fièvre d'une part, et d'érythème et œdème du point d'injection d'autre part, étaient similaires en cas d'administration concomitante ou distincte. En revanche, une douleur au point d'injection d'ADACEL<sup>MD</sup> est survenue à une fréquence statistiquement supérieure entre les jours 0 et 14 en cas d'administration concomitante (66,6 %) plutôt que distincte (60,8 %). L'incidence des autres effets indésirables notifiés à l'interrogatoire était similaire dans les deux groupes de l'étude (voir [Tableau 29](#)).

**Tableau 29 : Fréquence (%) des réactions de toute gravité notifiées à l'interrogatoire des adultes entre les Jours 0 et 14 suivant l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup>, isolément ou en concomitance avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé, dans l'étude Td502**

Réactions notifiées à l'interrogatoire	ADACEL <sup>MD</sup> (N = 340)	ADACEL <sup>MD</sup> + Grippe (N = 356)
<b>Point d'injection</b>		
Douleur	60,8	66,6
Érythème	12,4	10,8
Œdème	10,3	15,3
<b>Générales</b>		
Céphalée	37,8	39,8
Fatigue	31,6	32,7
Douleur corporelle ou faiblesse musculaire	21,8	29,3
Nausées	13,9	13,4
Frissons	13,6	14,5
Diarrhée	11,5	15,1
Œdème ou douleur articulaires	9,4	12,5
Œdème des ganglions lymphatiques axillaires	3,8	5,7
Vomissements	3,8	3,4
Fièvre	2,4	4,3

**TD526 : Vaccination de rappel par ADACEL<sup>MD</sup> 10 ans après une première vaccination par ADACEL<sup>MD</sup> ou ADACEL<sup>MD</sup> - POLIO (DCaT-VPI)**

Lors d'un essai clinique ouvert, non randomisé (Td526), 743 adultes de 20 à plus de 50 ans ont été recrutés et répartis en deux groupes de traitement pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité suite à une vaccination de rappel par ADACEL<sup>MD</sup>. Le groupe 1 était constitué de 324 personnes ayant reçu au préalable les vaccins ADACEL<sup>MD</sup> ou ADACEL<sup>MD</sup> - POLIO dans le cadre de l'étude TD9707 et TD9805. Le groupe 2 était constitué de sujets d'âges correspondants, naïfs du vaccin DCaT, n'ayant pas reçu de vaccin contre le tétanos, la diphtérie ou la coqueluche au cours des 10 dernières années.

### Immunogénicité

Des taux séroprotecteurs d'antitoxine tétanique  $\geq 0,10$  UI/mL ont été obtenus chez 100 % et 99,7 % des personnes vaccinées par ADACEL<sup>MD</sup> dans les groupes 1 et 2, respectivement. Des taux séroprotecteurs d'antitoxine diphtérique  $\geq 0,10$  UI/mL ont été obtenus chez 98,5 % et 96,1 % des personnes vaccinées par ADACEL<sup>MD</sup> dans les groupes 1 et 2, respectivement (voir [Tableau 30](#)).

**Tableau 30 : Taux de séroprotection des antitoxines tétaniques et diphtériques chez les adultes dans l'étude Td526**

UI/mL			Groupe 1 (N = 324)		Groupe 2 (N = 381)	
			N*	% IC 95 %	N*	% IC 95 %
Anti-tétanique	Avant la vaccination	$\geq 0,10$	324	97,5 (95,2 – 98,9)	379	93,1 (90,1 – 95,5)
		$\geq 1,0$	324	44,8 (39,3 – 50,3)	379	49,1 (43,9 – 54,2)
	Après la vaccination	$\geq 0,10$	324	100,0 <sup>†</sup> (98,9 – 100,0)	381	99,7 (98,5 – 100,0)
		$\geq 1,0$	324	100,0 (98,9 – 100,0)	381	97,6 (95,6 – 98,9)
Anti-diphtérique	Avant la vaccination	$\geq 0,10$	324	73,5 (68,3 – 78,2)	381	65,9 (60,9 – 70,6)
		$\geq 1,0$	324	24,7 (20,1 – 29,8)	381	21,8 (17,7 – 26,3)
	Après la vaccination	$\geq 0,10$	324	98,5 (96,4 – 99,5)	381	96,1 (93,6 – 97,8)
		$\geq 1,0$	324	87,3 (83,2 – 90,8)	381	83,5 (79,3 – 87,1)

\* N : Nombre de sujets dans l'ensemble analysé selon le protocole

† La non-infériorité a été atteinte pour les taux de séroprotection  $\geq 0,10$  UI/mL (la limite inférieure de l'IC bilatéral 95 % est supérieure à -10 % (-5 % si  $P_{\text{Groupe2}} > 95$  %).

Les CMG et les taux de réponse au rappel pour les antigènes de la coqueluche AC, FHA, PRN et FIM avant et après la vaccination de rappel par ADACEL<sup>MD</sup> chez les adultes sont présentés dans le [Tableau 31](#). La non-infériorité pour le groupe 1 (vaccin de rappel DCaT) par rapport au groupe 2 (vaccin standard DCaT) a été atteinte pour AC, FHA et PRN. Bien que la non-infériorité n'ait pas été atteinte pour FIM, la limite inférieure de l'intervalle de confiance n'était que légèrement inférieure (0,66) au critère de non-infériorité

Tableau 31: CMG et taux de réponse secondaire chez les adultes dans l'étude Td526

Groupe		Avant vaccination		Après vaccination		Taux de réponse secondaire*	
		N <sup>†</sup>	CMG (IC 95 %)	N <sup>†</sup>	CMG (IC 95%)	N <sup>†</sup>	(%)
Anti-AC (UE/mL)	Groupe 1	291	15,1 (12,9 – 17,6)	318	116 <sup>‡</sup> (105 – 129)	285	87,7 (83,3 – 91,3)
	Groupe 2	353	9,42 (8,20 – 10,8)	357	89,2 (80,2 – 99,3)	330	84,2 (79,9 – 88,0)
Anti-FHA (UE/mL)	Groupe 1	324	34,8 (31,2 – 38,7)	324	214 <sup>‡</sup> (199 – 231)	324	88,0 (83,9 – 91,3)
	Groupe 2	380	20,0 (17,7 – 22,5)	380	249 (229 – 272)	379	93,9 (91,0 – 96,1)
Anti-PRN (UE/mL)	Groupe 1	324	28,2 (24,4 – 32,7)	324	266 <sup>‡</sup> (243 – 292)	324	90,4 (86,7 – 93,4)
	Groupe 2	381	8,54 (7,41 – 9,85)	381	216 (188 – 247)	381	92,7 (89,6 – 95,1)
Anti-FIM (UE/mL)	Groupe 1	324	124 (111 – 139)	324	779 (720 – 843)	324	84,3 (79,8 – 88,0)
	Groupe 2	374	37,8 (32,7 – 43,7)	378	1015 (894 – 1154)	371	93,0 (89,9 – 95,4)

\* La réponse secondaire est définie chez les sujets dont les concentrations d'anticorps après vaccination sont  $\geq 4 \times$  LDQI, si la concentration avant vaccination était  $< LDQI$  ;  $\geq 4 \times$  la concentration d'anticorps avant vaccination, si la concentration avant vaccination était  $\geq LDQI$  mais  $< 4 \times LDQI$  ;  $\geq 2 \times$  la concentration d'anticorps avant vaccination, si la concentration avant vaccination était  $\geq 4 \times LDQI$ .

LDQI : AC = 4 UE/mL; FHA = 3 UE/mL; PRN = 4 UE/mL; FIM = 4 UE/mL

† N : Nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles.

‡ La non-infériorité a été atteinte pour les CMG (la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de 95 % est supérieure à 0,67).

### Innocuité

Les réactions au point d'injection et les réactions générales notifiées à l'interrogatoire ont été suivies pendant 7 jours après la vaccination. Les effets indésirables notifiés spontanément ont été rapportés jusqu'à 30 jours après la vaccination. La réaction la plus fréquemment signalée au point d'injection

était la douleur, avec des fréquences de 87,8 % et 84,4 % dans le groupe 1 et le groupe 2 respectivement. La réaction générale la plus fréquemment signalée était la myalgie, avec des fréquences de 60,1 % dans le groupe 1 et 53,5 % dans le groupe 2. La majorité des réactions au point d'injection et des réactions générales étaient d'intensité légère (grade 1) et se sont résorbées dans les 3 jours après la vaccination. La fréquence et l'intensité des réactions au point d'injection et les réactions générales notifiées sont présentées dans le [Tableau 32](#).

**Tableau 32 : Fréquence (%) des réactions au point d'injection et des réactions générales notifiées à l'interrogatoire chez les adultes dans l'étude Td526 dans les 7 jours après la vaccination de rappel par ADACEL<sup>MD</sup>**

Réactions au point d'injection	Sévérité	Groupe 1 N* = 361		Groupe 2 N* = 407	
		%	IC 95 %	%	IC 95 %
Douleur	De tout type	87,8	(83,9 – 91,0)	84,4	(80,5 – 87,8)
	Grade 3 <sup>+</sup>	2,6	(1,2 – 4,8)	1,7	(0,7 – 3,5)
Érythème	De tout type	23,1	(18,8 – 27,8)	29,7	(25,3 – 34,4)
	Grade 3 <sup>+</sup>	2,0	(0,8 – 4,1)	1,7	(0,7 – 3,5)
Œdème	De tout type	20,5	(16,4 – 25,1)	23,3	(19,3 – 27,8)
	Grade 3 <sup>+</sup>	2,6	(1,2 – 4,8)	1,7	(0,7 – 3,5)
<b>Réactions générales</b>					
Fièvre	De tout type	4,2	(2,4 – 6,9)	4,9	(3,0 – 7,5)
	Grade 3 <sup>+</sup>	0,0	(0,0 – 1,0)	0,0	(0,0 – 0,9)
Céphalée	De tout type	40,6	(35,4 – 45,9)	37,6	(32,9 – 42,5)
	Grade 3 <sup>+</sup>	1,7	(0,6 – 3,7)	2,0	(0,9 – 3,9)
Malaise	De tout type	29,4	(24,7 – 34,5)	29,0	(24,6 – 33,7)
	Grade 3 <sup>+</sup>	2,0	(0,8 – 4,1)	2,0	(0,9 – 3,9)
Myalgie	De tout type	60,1	(54,8 – 65,3)	53,5	(48,5 – 58,4)
	Grade 3 <sup>+</sup>	2,3	(1,0 – 4,4)	1,5	(0,5 – 3,2)

\* Nombre total de sujets qui ont reçu le vaccin à l'étude (analyse de l'ensemble complet)

† Définitions du grade 3: Douleur = invalidante, incapacité à effectuer les activités habituelles, peut avoir ou peut nécessiter des soins médicaux ou un congé; Érythème =  $\geq 5$  cm; Œdème =  $\geq 5$  cm; Fièvre =  $> 39,0$  °C; Céphalée = empêche les activités quotidiennes; Malaise = empêche les activités quotidiennes; Myalgie = empêche les activités quotidiennes

## RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS ADDITIONNELS

### Tétanos et diphtérie

Le tétanos est une maladie aiguë et souvent mortelle, causée par une neurotoxine extrêmement virulente sécrétée par *C. tetani*. Cet organisme est omniprésent et sa présence dans la nature ne peut être maîtrisée. Hautement efficace, la vaccination offre une protection durable et est recommandée pour toute la population. Entre 1980 et 2004, le nombre annuel de cas signalés au Canada a oscillé entre 1 et 10, avec une moyenne de 4.

La diphtérie est une maladie transmissible grave causée par des souches toxigènes de *C. diphtheriae*. Cet organisme peut coloniser le rhinopharynx, la peau ou d'autres sites chez les porteurs asymptomatiques, ce qui rend difficile l'éradication de la maladie. La vaccination systématique des nourrissons et des enfants contre la diphtérie est largement pratiquée au Canada depuis 1930. Au Canada, on signale 0 à 5 cas chaque année. Le taux de mortalité continue de fluctuer entre 5 et 10%, et atteint son maximum chez les enfants en bas âge et les personnes âgées. La maladie se manifeste le plus souvent chez des sujets non vaccinés ou partiellement immunisés.

### Coqueluche

La coqueluche est due à une infection aiguë des voies respiratoires par *B. pertussis*. Les complications plus graves ainsi que les décès se produisent chez les nourrissons, particulièrement ceux qui n'ont pas encore eu l'occasion d'être vaccinés ou qui ne le sont pas encore complètement (p. ex., ceux qui n'ont reçu que 1 ou 2 doses). En dépit de l'usage répandu, au Canada, des vaccins anticoquelucheux dans l'enfance, on a constaté une résurgence de l'incidence de la coqueluche dans les années 1990. Celle-ci était vraisemblablement due à une combinaison de facteurs, parmi lesquels la faible efficacité du vaccin adsorbé à germes entiers contre la coqueluche associé aux anatoxines diphtériques et tétaniques utilisé chez les enfants au Canada entre 1980 et 1997, l'affaiblissement de l'immunité parmi les adolescents et les adultes, et une meilleure prise de conscience du problème par les médecins, elle-même responsable d'une amélioration du diagnostic et des notifications des cas de coqueluche. On a observé une tendance à l'augmentation régulière de l'âge des sujets atteints, ainsi qu'une fréquence plus élevée de la maladie chez les adolescents et les adultes. La coqueluche est une cause fréquente de toux pathologique, et elle entraîne une morbidité importante chez les adolescents et les adultes, qui représentent dès lors une source de transmission aux nourrissons. Dans une étude, les membres d'un même foyer étaient responsables de 76 à 83 % de la transmission de la coqueluche aux nourrissons; les parents représentent 55 % des cas sources. Les sources d'infection pour les cas adultes de coqueluche comprennent les collègues de travail (32 %), les proches (14 %) et les amis (6 %). Il est donc possible que la vaccination des adolescents et des adultes contre la coqueluche puisse contribuer à réduire fortement le fardeau que représente cette maladie lorsqu'elle est contractée par les nourrissons, pour autant que l'on parvienne à obtenir une très large couverture des personnes qui sont en contact avec eux. D'après le CCNI, la vaccination contre la coqueluche chez les adolescents et les adultes permettra non seulement de prévenir la maladie chez ces personnes vaccinées, mais peut également fournir des bénéfices indirects pour les nourrissons réceptifs en réduisant leur exposition éventuelle à des

adolescents ou à des adultes infectés.

### **Immunogénicité durant la grossesse**

L'évaluation de la formation d'anticorps anticoquelucheux chez les femmes enceintes et les nouveau-nés est fondée sur quatre études contrôlées à répartition aléatoire publiées.

Les anticorps maternels dirigés contre les antigènes de la coqueluche persistent au moins 2 mois après la naissance et pourraient être associés à une réponse immunitaire émoussée du nourrisson à l'immunisation active contre la coqueluche. La pertinence clinique de cette réponse émoussée est inconnue.

L'efficacité du vaccin chez le nouveau-né dont la mère a été vaccinée par ADACEL<sup>MD</sup> ou ADACEL<sup>MD</sup>-POLIO durant la grossesse a été évaluée dans le cadre de trois études observationnelles publiées réalisées au Royaume-Uni et aux États-Unis. Le vaccin a été administré durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse pour la protection passive contre la coqueluche chez les nourrissons de moins de 3 mois.

### **14.4 Immunogénicité**

Pour obtenir des renseignements sur l'immunogénicité, voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) , [14.2 Résultats de l'étude](#) pour chacun des essais cliniques.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Les données disponibles chez l'animal ne font état d'aucune découverte inattendue et ne révèlent aucun signe de toxicité pour les organes cibles.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### ADACEL<sup>MD</sup>

#### Anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ADACEL<sup>MD</sup>. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions à propos de ce vaccin.

#### Pour quoi ADACEL<sup>MD</sup> est-il utilisé?

ADACEL<sup>MD</sup> est un vaccin utilisé pour renforcer la protection de l'organisme contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche. Il peut être administré aux enfants, adolescents et adultes âgés de 4 ans et plus. ADACEL<sup>MD</sup> peut être employé comme option de rechange au vaccin pédiatrique habituel chez les enfants de 4 à 6 ans qui doivent recevoir leur injection de rappel préscolaire contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. Ces enfants devraient aussi recevoir une dose de rappel distincte du vaccin antipoliomyélitique inactivé lorsqu'une injection de rappel contre la polio est systématiquement recommandée dans ce groupe d'âge.

La majorité des personnes vaccinées avec ADACEL<sup>MD</sup> produisent suffisamment d'anticorps pour être protégées contre ces trois maladies. Cependant, comme pour tous les vaccins, une protection à 100% ne peut être garantie.

ADACEL<sup>MD</sup> peut être administré à une femme enceinte pour aider à protéger son bébé contre la coqueluche.

#### Comment ADACEL<sup>MD</sup> agit-il?

ADACEL<sup>MD</sup> amène l'organisme à créer lui-même sa protection naturelle contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche. Après avoir reçu le vaccin, votre corps commence à produire des substances appelées anticorps. Ces anticorps aident votre organisme à combattre la maladie. Si une personne vaccinée entre en contact avec l'un des germes qui causent ces maladies, le corps est habituellement prêt à le détruire.

#### Quels sont les ingrédients dans ADACEL<sup>MD</sup>?

Ingrédients médicinaux : anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique, anatoxine coquelucheuse, hémagglutinine filamenteuse, pertactine et fimbriae de types 2 et 3

Ingrédients non médicinaux : phosphate d'aluminium, 2-phénoxyéthanol. Du formaldéhyde et du glutaraldéhyde résiduels sont présents en traces infimes.

#### ADACEL<sup>MD</sup> est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ADACEL<sup>MD</sup> est un vaccin liquide à injecter dans un muscle, en dose unique de 0,5 mL.

**Ne prenez pas ADACEL<sup>MD</sup> si :**

- Vous souffrez d'une allergie grave connue à un des ingrédients du vaccin ou de son contenant, ou vous avez déjà présenté une réaction allergique importante après avoir reçu un vaccin contenant des ingrédients similaires.
- Vous avez souffert d'une affection grave du système nerveux dans les 7 jours suivant une administration antérieure de vaccin anticoquelucheux.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADACEL<sup>MD</sup>, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- **Forte fièvre ou affection grave.** Retardez la vaccination jusqu'à l'amélioration de votre état.
- **Allergie à l'un des composants du vaccin ou de son contenant.**
- **Effet indésirable grave sur le système nerveux après une vaccination antitétanique antérieure.**
- **Trouble évolutif du système nerveux ou d'épilepsie non maîtrisée.** La vaccination ne pourra être envisagée de nouveau qu'après qu'un traitement ait été instauré et que votre état ait été stabilisé.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent.** Il est important que vous compreniez les risques et les avantages de la vaccination. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, prévenez-en la personne qui vous administre l'injection. Le professionnel de la santé vous conseillera quant à savoir si vous devriez recevoir ADACEL<sup>MD</sup>.
- **Système immunitaire affaibli.** Il se peut que le vaccin vous confère un niveau de protection plus faible que celui observé chez les personnes dont le système immunitaire est sain. Si possible, essayez de reporter la vaccination jusqu'à ce que vous ayez terminé le traitement qui affecte votre système immunitaire.
- **Trouble de la coagulation ou prise de médicaments anticoagulants.** Informez la personne qui vous administre l'injection de votre état de santé. L'injection doit être effectuée avec soin pour éviter un saignement excessif.
- **Perte de connaissance lors d'une injection antérieure.** Une perte de connaissance peut survenir après la vaccination. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de prévenir les blessures en cas de chutes.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ADACEL<sup>MD</sup> :**

NE PAS mélanger ADACEL<sup>MD</sup> avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

ADACEL<sup>MD</sup> peut être administré en même temps que les produits suivants, mais en des points différents :

- vaccin antigrippal inactivé
- vaccin contre l'hépatite B

**Comment prendre ADACEL<sup>MD</sup> :**

**Dose habituelle :**

Pour les personnes âgées de 4 ans et plus, la dose recommandée est de 0,5 mL.

La vaccination doit être administrée dans un muscle, de préférence dans le deltoïde (épaule).

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ADACEL<sup>MD</sup>, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Ne s'applique pas à ce vaccin.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ADACEL<sup>MD</sup>?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ADACEL<sup>MD</sup>. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tout médicament, un vaccin peut causer des problèmes graves, tels que des réactions allergiques sévères. Le risque de survenue de problèmes graves après l'administration d'ADACEL<sup>MD</sup> est extrêmement faible, et bien moins élevé que les risques associés aux maladies.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares.

Il se peut que certaines personnes ayant reçu ADACEL<sup>MD</sup> présentent des effets secondaires bénins, tels qu'une rougeur, une tuméfaction ou une douleur au point d'injection. Elles peuvent également se sentir fatiguées ou se plaindre d'un mal de tête, de douleurs généralisées et de douleurs ou gonflements articulaires. Ces effets secondaires disparaissent habituellement en quelques jours.

Effet secondaire peu fréquent, comme une petite bosse au niveau de la zone d'injection du vaccin

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
<b>Anaphylaxie et hypersensibilité</b> : réactions allergiques graves avec symptômes tels que : œdème de Quincke, œdème, éruption cutanée, hypotension		✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

**Pour le grand public** : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir de l'information sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Sanofi Pasteur ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

**Pour les professionnels de la santé** : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

#### Entreposage :

Conserver le vaccin au réfrigérateur entre 2° et 8 °C (35° et 46 °F). **Ne pas congeler**. Jeter le produit s'il a été exposé au gel.

Ne pas se servir du vaccin après la date de péremption.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet d'ADACEL<sup>MD</sup> :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Sanofi Canada (<https://www.sanofi.ca/fr>), ou peut être obtenu en communiquant avec le fabricant du vaccin, Sanofi Pasteur Limited, au 1 888 621-1146 (sans frais).

Le présent dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limited.

Dernière révision : 11 mai 2023

R15 1222 Canada