



Les vaccins

Les anatoxines diphtérique et tétanique ont été associées aux antigènes de la coqueluche pour produire des vaccins combinés (appelés DTC) depuis les années 1940. Plus récemment, cette association a été utilisée comme base de développement de vaccins contenant des antigènes supplémentaires, ajoutés seuls ou à plusieurs, comme *Haemophilus influenzae* type b, le virus de l'hépatite B et le poliovirus inactivé, permettant l'administration de multiples antigènes vaccinaux en une seule injection. De plus, dans certains vaccins DTC, la dose d'anatoxine diphtérique a été réduite et l'antigène de la coqueluche a été modifié pour permettre l'utilisation de ces produits en rappel chez l'adolescent et l'adulte. Comme ces anatoxines et antigènes sont désormais fréquemment administrés sous forme de vaccins associés, la plupart des manifestations post vaccinales indésirables signalées sont probablement dues au profil d'innocuité de leurs composantes individuelles.

Préparations vaccinales :

On utilise dans le monde de multiples associations vaccinales pour la prévention de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche et chacune a sa composition spécifique. Il est important de comprendre comment les teneurs en toxines et en antigènes sont standardisées et enregistrées pour comparer les différentes associations. Pour la diphtérie et le tétanos, l'activité et la quantité d'anatoxine dans un vaccin sont données sous forme d'unités internationales (UI) ou de limites de floculation (Lf). Les vaccins anticoquelucheux à germes entiers sont standardisés au moyen d'un test de protection sur la souris. Il n'existe aucune méthode simple de standardisation de l'activité des vaccins anticoquelucheux acellulaires.

Les vaccins DTC existent sous différentes présentations et sont administrés en doses de 0.5 ml. Les cinq plus courants sont le DTc, le DTca, le Tdca, le DT et le Td. Trois d'entre eux (DTc, DTca et DT) sont administrés aux enfants de moins de sept ans et deux (Tdca et Td) aux sujets âgés de sept ans et plus. Comme l'indiquent les lettres « d » et « c » en minuscules, les concentrations en anatoxines diphtérique et coquelucheuse ont été réduites dans ces présentations pour « adultes » dans le but d'éviter les effets secondaires, tandis que le « a » de « ca » rappelle qu'il s'agit du vaccin acellulaire contre la coqueluche.

Composition des vaccins avec un seul antigène :

Anatoxine diphtérique – Elle est préparée par inactivation de la toxine au formol. On la trouve en général sous forme de préparation adsorbée sur hydroxyde ou phosphate d'aluminium, seule ou associée à d'autres anatoxines ou antigènes vaccinaux. L'activité du vaccin antidiphtérique utilisé pour la vaccination des enfants ne doit pas être inférieure à 30 UI par dose pour l'être humain et, pour l'adulte, elle doit équivaloir à environ un tiers de la dose pour enfant. Il n'existe plus pour l'instant sur le marché d'anatoxine diphtérique présentée sous forme de vaccin monovalent.

Anatoxine tétanique – Elle est préparée par inactivation de la toxine au formol. On la trouve sous forme de préparation adsorbée sur hydroxyde ou phosphate d'aluminium et associée à d'autres anatoxines ou vaccins. L'activité de l'anatoxine tétanique, exprimée en unités internationales, varie beaucoup selon la préparation et le fabricant, mais l'OMS stipule que l'activité des vaccins antitétaniques administrés aux enfants ne doit pas être inférieure à 40 UI par dose pour l'être humain. La spécification pour l'activité minimale du vaccin antitétanique destiné à être administré en rappel à l'enfant plus âgé et à l'adulte peut être inférieure, mais doit être approuvée par l'autorité de réglementation nationale. L'anatoxine tétanique adsorbée présentée sous forme de vaccin monovalent existe à une teneur de 2 à 10 Lf/dose.

Antigènes de la coqueluche – Les vaccins anticoquelucheux renferment soit les antigènes du germe entier, soit un nombre variable d'éléments acellulaires purifiés. Les vaccins à germes entiers contiennent une suspension de bacilles *B. pertussis* tués à une concentration supérieure à 4 UI. Les vaccins acellulaires sont préparés à partir d'antigènes purifiés de *Bordetella pertussis*. Tous les vaccins actuels renferment l'anatoxine coquelucheuse (3,2 à 40 µg par dose) et la plupart l'hémagglutinine filamenteuse (2,5 à 34,4 µg par dose). Certains vaccins peuvent avoir des antigènes supplémentaires comme la pertactine (1,6 à 23,4 µg par dose), fimbriae 2 (0,8 à 5 µg par dose) et fimbriae 3 (5 µg par dose) (CDC, 1997). Actuellement, il n'existe aucun vaccin anticoquelucheux renfermant moins de 2 antigènes vaccinaux combinés (Joyce, 1994).

Composition des vaccins DTC :

Bien que différentes associations puissent contenir les mêmes anatoxines ou antigènes, il peut y avoir des différences sensibles au niveau de chaque vaccin pour ce qui est de leur dosage, du nombre de composants contre la coqueluche (pour les vaccins acellulaires), de la méthode de purification et d'inactivation des toxines, et de l'incorporation d'adjuvants et d'excipients. Tous ces facteurs peuvent influencer sur la réactogénicité des divers DTC.

Association d'anatoxines diphtérique et tétanique (DT et Td) : Le DT utilisé pour la primovaccination et les rappels chez les enfants a 6,7 à 25 Lf pour l'anatoxine diphtérique et 5 à 7,5 Lf pour l'anatoxine tétanique par dose. L'association pour l'adulte, Td, servant pour le rappel et la primovaccination chez l'adolescent et l'adulte est plus faiblement dosée en anatoxine diphtérique (inférieure à 2 Lf/dose) mais a la même dose d'anatoxine tétanique.

Vaccins associant la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC) : À l'origine, ces préparations renfermaient des germes entiers de la coqueluche. Des préoccupations dues à la survenue courante de réactions locales mineures et de réactions sévères plus rares à ces germes entiers ont conduit, dans les années 1980, à mettre au point des vaccins acellulaires et à faire des essais cliniques pour démontrer leur efficacité. Il existe désormais de multiples vaccins anticoquelucheux acellulaires désignés par le nombre d'éléments antigéniques acellulaires qu'ils contiennent. Le vaccin à germes entiers reste sûr, peu coûteux et efficace, et il est utilisé dans de nombreux pays car il produit un titre élevé en anticorps contre la toxine coquelucheuse s'associant à une plus grande efficacité vaccinale.

DTC avec d'autres associations d'antigènes : Il existe de nombreuses présentations vaccinales renfermant les anatoxines diphtérique, tétanique et les antigènes coquelucheux (vaccins à germes entiers ou acellulaires) associés à *Haemophilus influenzae* type b, l'hépatite B et/ou le poliovirus inactivé pour produire des vaccins quadrivalents, pentavalents ou hexavalents.

Effets indésirables Vaccins antidiphtériques

Au départ, l'administration d'anatoxine diphtérique s'est associée à des réactions locales et systémiques importantes mais sa purification et son adsorption sur l'hydroxyde d'aluminium ont permis d'abaisser la dose requise, ce qui a diminué la fréquence de ces réactions (Vitek CR et al., 2008). Toutefois, comme le vaccin antidiphtérique monovalent est rarement administré, on ne dispose que de renseignements limités sur l'innocuité globale des préparations d'anatoxine diphtérique adsorbées actuellement utilisées. La majeure partie de ce que l'on sait de la réactogénicité de l'anatoxine diphtérique provient des comparaisons entre TT et Td/DT.

La fréquence des réactions dépend de trois facteurs : le degré de pureté de l'anatoxine diphtérique, la dose d'antigène, le nombre de doses antérieures de rappel et l'intervalle écoulé depuis la dose précédente. Même une anatoxine hautement purifiée, sans aucune trace d'impuretés, peut provoquer des réactions indésirables chez une forte proportion de sujets immunisés plus âgés, sans doute liées à une hypersensibilité à l'anatoxine diphtérique (Galazka et al., 1996). Les réactions systémiques observées chez 3 à 10 % des sujets vaccinés après une dose à 2-5 Lf comportent un état de malaise, des céphalées ou de la fièvre. Une dose de 10 Lf administrée à des agents de santé adultes a entraîné couramment des réactions sévères (Butterworth et al., 1974). Il y a eu une corrélation significative entre la réaction et l'intensité de la réponse à la dose de rappel. Chez les sujets n'ayant aucune réaction indésirable, le titre moyen en antitoxine était de 0,48 UI/ml après une dose de rappel, contre 0,89 UI/ml chez les sujets ayant des réactions locales et 1,53 UI/ml pour ceux ayant des réactions systémiques (Simonsen O et al., 1986).

Effets indésirables bénins

Les seules données dont on dispose proviennent de l'administration d'anatoxine en rappel à l'adulte. Des adultes qui ont eu la primovaccination antidiphtérique pendant l'enfance et reçu une dose de vaccin à 1,5 Lf ont éprouvé couramment des réactions locales bénignes à modérées (38 %). En revanche, 20 % ont signalé des douleurs intenses au point d'injection. Les réactions à l'anatoxine diphtérique adsorbée sont plus fréquentes chez les sujets ayant déjà eu plusieurs doses de rappel (Edsall et al., 1954). Leur fréquence varie avec la concentration en anatoxine et le niveau des anticorps dirigés contre la toxine diphtérique présents dans le sang avant la vaccination. Les symptômes généraux (état de faiblesse légère à modérément grave) ont été signalés pour 24 % des sujets (Nahum et al., 1994). Pour autant, lors d'une étude similaire avec la même teneur en antigène, mais ne portant que sur les sujets présentant avant la vaccination un titre en anticorps inférieur à 0,1 UI/l, seuls 8 % ont signalé des douleurs au point d'injection (Mortimer et al., 1986).

Effets indésirables sévères

On ne connaît pas d'effets indésirables sévères attestés pouvant être attribués à la seule anatoxine diphtérique. Toutefois, il faut mettre ce point en relation avec l'utilisation actuelle de cet antigène dans des vaccins associés et il est difficile d'exclure totalement la possibilité qu'elle ne soit impliquée dans certains événements indésirables sévères après l'administration de vaccins DTC.

Vaccins antitétaniques

Si les réactions locales bénignes sont courantes, les réactions plus graves sont rares. Leur fréquence et leur sévérité dépendent du nombre de doses antérieures, de la teneur en antitoxine préexistante, du type et de la quantité d'adjuvant, de la voie d'injection et de la présence d'autres substances, comme des conservateurs.

Effets indésirables bénins

Les réactions locales sont courantes et ont été signalées chez 50 à 80 % des sujets à qui on administre une dose de rappel. Elles se manifestent par un érythème, un œdème et une douleur (Wassilak, 2008). L'œdème étendu du membre est rare, survient chez moins de 2 % des sujets vaccinés et a une probabilité plus grande de se produire chez ceux qui ont eu de multiples rappels (Relihan, 1969). On connaît mal la pathogénie de ces réactions et le titre sérique en antitoxine ne permet pas de prédire les individus susceptibles d'être exposés au risque. Des réactions systémiques attribuées aux injections de rappel surviennent dans 0,5 % à 10 % des cas ; il peut s'agir de fièvre, de malaises, de frissons, de douleurs généralisées et de céphalées. L'intensité et la fréquence des réactions locales et systémiques à la vaccination antitétanique augmentent avec l'âge, avec le nombre de doses administrées et avec la concentration d'anatoxine. La fréquence des réactions locales à la première injection de la vaccination de base a été de 0,9 %, à la seconde de 2,7 %, et à la troisième de 7,4 %. Pour les injections de rappel, la fréquence a été de 1,6 %. La fréquence des réactions locales a été sensiblement plus élevée chez les femmes que chez les hommes – 14,4 % et 5,7 % respectivement dans le cas de la troisième injection – et, chez la femme, l'incidence augmente avec l'âge (Myers et al., 1982 ; CDC, 1996 ; White WG et al., 1973).

Effets indésirables sévères

Effets neurologiques : On a signalé l'apparition d'une neuropathie périphérique, notamment la névrite du plexus brachial, de quelques heures à quelques semaines après l'administration de l'anatoxine tétanique. L'examen des rapports de cas indiquent qu'ils concordent avec la neuropathie en tant que manifestation de la maladie du complexe immunitaire (Wassiliak et al., 2008). La surveillance passive des événements post vaccinaux aux États-Unis d'Amérique de 1991 à 2003 a révélé que le taux de cas notifiés de névrite brachiale survenant de 0 à 60 jours était de 0,69 cas pour 10 millions de doses (Zhou, 2004). On a signalé le syndrome de Guillain-Barré (SGB) après la vaccination antitétanique. Pourtant, les études en population examinant la survenue du SGB chez les enfants ayant été vaccinés par le DTC ou l'anatoxine tétanique ne confirment pas que ce vaccin soit la cause du SGB (Tuttle et al., 1997). On a signalé d'autres manifestations neurologiques, comme des convulsions, mais on pense davantage à une coïncidence qu'à un lien de cause à effet (Institute of Medicine Vaccine Safety Committee, 1994).

Réactions allergiques : L'anaphylaxie après la vaccination antitétanique est rare. Les chiffres disponibles sur l'incidence proviennent d'études réalisées des années 1940 aux années 1960, à une époque où ces vaccins ont pu être contaminés par d'autres allergènes (Cooke et al., 1940 ; Cunningham, 1940 ; Wassilak et al., 2008). Les chiffres récents de la surveillance passive mettent en évidence un taux d'anaphylaxie de 1,6 par 1 000 000 de doses pour le Td (Wassilak et al., 2008). Les tests cutanés avec l'anatoxine tétanique n'ont eu aucune utilité pour prédire la récurrence de l'anaphylaxie chez les sujets présentant un antécédent de réaction possible d'hypersensibilité au vaccin. Des réactions locales sévères peuvent se produire chez les sujets hyperimmunisés et l'on pense qu'elles pourraient être dues à une réaction de type Arthus (hypersensibilité par complexes immuns) (Sutter, 1994).

Vaccin anticoquelucheux

Il n'y a pas d'études ayant évalué l'innocuité du vaccin anticoquelucheux lorsqu'il est utilisé seul. Les données factuelles selon lesquelles les antigènes de la coqueluche sont à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables proviennent d'études qui ont comparé les événements indésirables survenant après la vaccination par le DTC et par le DT. Les informations sur les événements indésirables pour la coqueluche sont donc présentées dans la section sur les vaccins associés DTC ci-après.

Effets indésirables après les vaccins associés

Vaccins antidiphtériques et antitétaniques (DT et Td)

Une étude prospective comparant les réactions 48 heures après l'administration des vaccins DTCe et DT chez les enfants âgés de 0 à 6 ans a établi pour le DT les taux suivants : rougeur locale 7,6 %, œdème local 7,6 %, douleur 9,9 %, fièvre 14,9 %, somnolence 14,9 %, irritabilité 22,6 %, vomissements 2,6 %, anorexie 7,0 % et pleurs persistants 0,7 % (Cody et al., 1981). Ces taux sont sensiblement inférieurs à ceux observés avec le DTCe : rougeur locale 37,4 %, œdème local 40,7 %, douleur 50,9 %, fièvre 31,5 %, somnolence 31,5 %, irritabilité 53,4 %, vomissements 6,2 %, anorexie 20,9 % et pleurs persistants 3,1 %.

Dans une étude prospective pour évaluer la réactogénicité du vaccin antitétanique-antidiphtérique (pour l'adulte) (Td), avec un âge moyen d'administration de 39 ans (18-85 ans), globalement 50 % ont signalé des réactions indésirables pouvant être de la douleur 43 %, une gêne dans la mobilité du bras 14 %, un œdème 3,8 %, un état de malaise 5,1 % et de la fièvre (température axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 1,7 %. Près de deux tiers des sujets vaccinés ont considéré comme bénignes les réactions locales et générales. Les réactions locales modérées à plus sévères ont été plus couramment signalées par le groupe des 18-35 ans que le groupe des 36-65 ans (Vilella et al., 2000).

Vaccins antidiphtériques-antitétaniques-anticoquelucheux (DTC)

Ces vaccins contiennent les antigènes de la diphtérie, du tétanos et le germe entier de la coqueluche (DTCe). En général, les associations actuellement disponibles du DTCe avec le VPI, HepB et/ou Hib ne provoquent pas de réactions indésirables dépassant en fréquence ou en gravité celles observées avec le même DTCe administré seul (Decker et al., 2008).

Effets indésirables bénins

Ces effets après l'administration du DTCe pour la primovaccination ou les rappels chez le nourrisson et l'enfant sont courants et comportent des réactions locales (50 %) et systémiques comme de la fièvre supérieure à 38°C et de l'irritabilité (40 à 75 %), de la somnolence (33 à 62 %), une perte d'appétit (20 à 35 %) et des vomissements (6 à 13 %) (Edwards KM et al., 2008).

Le germe entier de la coqueluche est largement, mais pas uniquement, l'élément responsable des réactions survenant après l'administration du vaccin associé DTCe, comme l'ont mis en évidence des études qui ont comparé la fréquence des effets indésirables après l'administration de DTCe et de DT ou encore de DTCe et de DTCa (Cody, 1981 ; Feery, 1982 ; Long, 1990 ; Scheifele, 1994 ; Gupta, 1991 ; Cherry, 1996). Une étude prospective des effets indésirables 48 heures après la vaccination par le DTC comparée au DT chez l'enfant de 0 à 6 ans a montré que les fréquences des réactions locales liées au DTCe sont les suivantes : rougeur locale 37,4 %, œdème local 40,7 %, douleur 50,9 %, fièvre 31,5 %, somnolence 31,5 %, irritabilité 53,4 %, vomissements 6,2 %, anorexie 20,9 % et pleurs persistants 3,1 %, soit cinq fois plus qu'avec le DT (Cody et al., 1981 ; Kathryn et al., 2008). L'examen des données de la surveillance passive posthomologation aux États-Unis d'Amérique a montré que le taux de notification des MAPI après la vaccination par le DTCe est le double de celui pour le DT (Stetler et al., 1985) – 70,8 par million de doses administrées contre 38,4 respectivement. Ces observations concordent avec les études cliniques.

Les études ont également comparé l'administration du DTCe en rappel chez l'enfant de 4 à 6 ans et observé une fréquence des réactions locales sévères (zone de rougeur ou d'œdème ou les deux de 50 mm ou plus) 24 heures après la vaccination plus élevée après l'administration du DTCe par rapport au DT (Scheifele et al., 1994).

La fréquence des réactions locales tend à augmenter avec le nombre de doses administrées tandis que, pour les réactions systémiques (Pollock et al., 1984 ; Cody et al., 1981) et à l'exception de la fièvre (Cherry, 1996), elle pourrait diminuer avec les doses ultérieures. Les réactions locales sont également plus probables lorsque les vaccins adsorbés sont administrés par voie sous-cutanée au lieu d'intramusculaire (Mark et al., 1999).

Effets indésirables sévères

Forte fièvre. Une température supérieure à 40,5°C peut survenir chez 0,3 % des sujets vaccinés (Blumberg et al., 1993).

Pleurs persistants. Certains nourrissons ont des pleurs continuels, monotones et inconsolables pendant un certain nombre d'heures. On pense qu'une réaction localisée pourrait en être à l'origine. Une définition de cas a été proposée mais les définitions varient beaucoup selon les rapports d'études (Bonhoeffer, 2004). Les pleurs persistants (>1 heure) se sont produits chez 3,5 % des enfants après la vaccination par le DTcE et le DT mais étaient quatre fois plus courants après le DTcE (Cody et al., 1981). Les pleurs persistants sont plus fréquents avec la dose initiale et moins fréquents ensuite. Ce point peut varier en fonction du lot de vaccins (Larry et al., 1984).

Convulsions. La fréquence des convulsions fébriles survenant dans les trois jours suivant la vaccination par le DTcE s'est avérée raisonnablement homogène à 60 pour 100 000 doses dans les études cliniques et à 8 pour 100 000 doses dans les études de surveillance active par couplage des données (Cody et al., 1981 ; Farrington et al., 1995). Les convulsions fébriles après le DTcE sont plus fréquentes chez les sujets ayant des antécédents personnels (risque relatif de 6,4) ou familiaux (risque relatif de 2,4) de convulsions (Edwards et al., 1999 ; Livengood et al., 1989). On considère que les convulsions fébriles sont bénignes et ne provoquent pas d'épilepsie (Cody et al., 1981 ; Gale et al., 1990).

Épisode d'hypotonie-hyporéactivité (EHH). Selon la définition du cas, l'EHH se caractérise par l'apparition brutale d'une faiblesse, d'une réactivité réduite et d'une pâleur ou d'une cyanose (Buettcher et al., 2007). En 1991, l'examen de l'Institute of Medicine a conclu qu'il y avait suffisamment de preuves pour établir un lien de cause à effet entre le vaccin antioquelucheux à germes entiers et l'EHH (IOM, 1991). Bien que ces épisodes surviennent le plus souvent après l'administration de ce vaccin, cette réaction a été attestée après d'autres vaccins, notamment ceux contre la diphtérie, le tétanos, *Haemophilus influenzae* type b et l'hépatite B (Cody, 1981 ; Braun, 1988). Les taux signalés après le vaccin antioquelucheux à germes entiers vont de 0 à 291 pour 100 000 doses (Cody et al., 1981 ; DuVernoy et al., 1999 ; Chen et al., 2000). On en ignore la cause, mais on observe un rétablissement spontané sans aucune séquelle (Braun et al., 1998). Un certain nombre d'études ont fait des rapports sur le suivi des cas d'EHH (Gold R et al., 1997, Heijbel H et al., 1999). Elles se sont cependant basées sur les informations données par les parents plutôt que sur des tests portant sur le développement neural (à l'exception de l'étude de Baraff et al., 1984). Les conclusions de cette étude sont que rien n'indique que ces enfants aient présenté des signes de lésion neurologique sévère associée à l'EHH. Dans leur majorité, ces nourrissons peuvent être vaccinés de nouveau sans danger et sans récurrence de l'EHH (Vermeer-de Bondt et al., 1998 ; Goodwin et al., 1999). De plus, l'avènement des vaccins acellulaires a entraîné une baisse marquée de la fréquence des cas d'EHH (LeSaux et al., 2003).

Encéphalopathie. L'occurrence de l'encéphalopathie après l'administration du vaccin antioquelucheux à germes entiers est une question ayant attiré fortement l'attention et suscité d'intenses débats. On cite souvent la National Childhood Encephalopathy Study (étude nationale de l'encéphalopathie chez l'enfant) menée au Royaume-Uni de 1976 à 1979 et le rapport de l'Institute of Medicine (IOM) (1994). Les conclusions initiales de la première étaient que l'encéphalopathie aiguë survenait à un taux de 1 pour 310 000 à 5 300 000 doses (IC à 95% : 54 000 à 5 310 000). Des investigations ultérieures et le suivi des enfants touchés ont alors jeté un certain doute sur ces constatations et n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux de mortalité et de séquelles après le vaccin DTcE (Edwards et al., 2008). Malgré la révision des conclusions, ce point a fait l'objet de controverses continues. En 1994, l'IOM a conclu que « les données disponibles concordent avec un lien de cause à effet entre le DTcE et un dysfonctionnement chronique du système nerveux chez les enfants dont l'affection neurologique aiguë est apparue dans les sept jours suivant la vaccination ». On pourrait en inférer la possibilité que le vaccin déclenche rarement ce type d'événement chez des sujets susceptibles d'être prédisposés à développer ce type d'affection en raison d'une anomalie sous-jacente. Le comité de l'IOM a conclu que l'on manquait de données factuelles pour établir la présence ou l'absence d'un lien de cause à effet entre le DTcE et des lésions neurologiques définitives (Cowan et al., 1993).

Des études plus récentes ne confirment pas de lien entre le DTcE et l'encéphalopathie aiguë. Une étude cas-témoins en population a évalué l'association entre l'affection neurologique aiguë sévère et l'administration de vaccin antioquelucheux à germes entiers, sous la forme du DTcE. L'estimation de l'odds ratio pour les enfants ayant une encéphalopathie ou des convulsions avec complications a été de 3,6 (IC à 95%, 0,8 à 15,2). L'étude a conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative du risque de maladie neurologique aiguë sévère dans les sept jours suivant l'exposition au DTcE (Gale et al., 1994). Une étude rétrospective cas-témoins réalisée dans 4 HMO (Health Maintenance Organizations) en examinant les enfants de 0 à 6 ans hospitalisés pour une encéphalopathie ou des affections connexes a déterminé que les cas n'avaient pas une probabilité plus grande que les témoins d'avoir eu une injection de DTcE dans les 90 jours précédant l'apparition de la maladie. Après avoir exclu les encéphalopathies d'étiologie connue, l'odds ratio des cas chez les enfants ayant eu le DTcE dans les sept jours avant l'apparition de la maladie était de 1,22 (IC à 95 %, 0,45-3,31, P = 0,693) par rapport aux enfants témoins. L'étude a conclu que la vaccination par le DTcE ne s'associait pas à un risque accru d'encéphalopathie (Ray et al., 2006).

Syndrome de Dravet. Ce syndrome, appelé également épilepsie myoclonique du nourrisson, est une encéphalite épileptique apparaissant au cours de la première année de vie. Il est d'origine génétique. On a observé qu'entre 70 % et 80 % des patients sont porteurs d'une anomalie du gène codant pour la sous-unité $\alpha 1$ du canal sodique (SCN1A), et que les mutations tronquantes interviennent pour 40 % et ont une corrélation significative avec l'âge précoce d'apparition des convulsions. On a signalé des convulsions après les vaccinations dans 27 % des cas ayant un syndrome de Dravet. Pour 58 % de ces patients, les convulsions liées à la vaccination constituent la première manifestation clinique. Dans la majorité des cas, elles se sont produites après la vaccination par le DTcE et dans les 72 heures qui ont suivi (Tro-Baumann et al., 2011).

Anaphylaxie. Ce type d'événement est rare ; il y a eu cependant peu de cohérence dans les définitions qui en ont été données. On a proposé récemment une définition de cas (Ruggeberg et al., 2007). Une étude par couplage des données a mis en évidence un taux de 0,13 cas (IC 0,003 à 0,71) pour 100 000 doses administrées de vaccin DTcE (Edwards et al., 1999 ; Bohlke, 2003). La population étudiée a été des enfants et adolescents recrutés dans une HMO (Health Maintenance Organization). Les cas ont été vérifiés au départ en couplant les données des dossiers de vaccination selon le codage de la CIM pour l'anaphylaxie. Les notes sur les cas ont été examinées et classées comme étant l'anaphylaxie selon l'apparition des symptômes, les systèmes organiques touchés et le traitement.

Autres. Il y a eu des rapports de cas isolés de névrite brachiale après l'administration du DTcE (Hamati-Haddad et al., 1997).

Vaccins contenant les valences diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire (DTCa)

De multiples vaccins associent les antigènes acellulaires de la coqueluche aux anatoxines diphtérique et tétanique. On a varié dans ces vaccins les antigènes de la coqueluche en nombre et en quantité sans que cela affecte en général la fréquence ou le type des effets indésirables signalés après l'administration de ces associations (Englund et al., 1994; Decker et al., 1995). Pour cette raison, nous allons nous intéresser aux DTCa dans leur ensemble.

Effets indésirables bénins

Ils sont similaires mais moins fréquents après l'administration des vaccins contenant des antigènes acellulaires de la coqueluche que des vaccins à germes entiers (Decker et al., 1995; Stehr et al., 1998; Edwards et al., 1999; CDC, 1997). Le Tableau 1 présente les résultats d'une étude en particulier, comparant les effets indésirables après 13 vaccins anticoquelucheux acellulaires et un vaccin anticoquelucheux à germes entiers. Des études ont aussi mis en évidence que la fréquence des réactions après l'administration d'un vaccin ayant la composante acellulaire de la coqueluche ne dépasse pas celle qui suit l'injection d'un vaccin dépourvu de la valence coqueluche (vaccins DT ou Td) (Gustafsson et al., 1996).

Avec les rappels de DTCa, la probabilité de réactions locales, comportant un œdème étendu du membre (Gold et al., 1999), s'accroît au fur et à mesure des doses administrées. Dans un essai clinique randomisé, la fréquence d'une rougeur ≥ 50 mm au point d'injection a été similaire chez les sujets ayant reçu cinq doses de vaccin anticoquelucheux acellulaire (32,8 %) ou cinq doses de vaccin à germes entiers (43,3 %). L'œdème au point d'injection, la sensibilité au toucher et une gêne dans la mobilité du bras ont été plus fréquents chez les enfants ayant eu cinq doses de vaccin anticoquelucheux à germes entiers (Halperin et al., 2003). Les réactions indésirables locales après l'administration en rappel du vaccin acellulaire sont plus fréquentes chez les enfants ayant aussi eu le vaccin acellulaire pour la primovaccination que ceux ayant eu le vaccin à germes entiers (68 % contre 33 % ; risque relatif, 2,1 ; intervalle de confiance à 95 %, 1,3 à 3,3) (Halperin et al., 1995).

Effets indésirables sévères

Localement – Un œdème étendu du membre peut survenir chez 2 à 6 % des sujets vaccinés, après les doses de rappel (4^e et 5^e) de DTCa. Bien que cette réaction puisse affecter tout le membre vacciné, elle disparaît spontanément sans laisser aucune séquelle (Rennels, 2003).

Effets généraux – Pour la primovaccination, à l'instar des effets bénins, les effets indésirables sévères survenant après le DTCa sont semblables en nature à ceux observés après le DTc, mais ils sont moins fréquents. On a signalé des convulsions, des pleurs persistants, des EHH et de la fièvre dépassant les 40 °C (Edwards et al., 1999). Plusieurs études ont démontré qu'on pouvait, pour les enfants ayant commencé leur vaccination par le vaccin anticoquelucheux à germes entiers, le substituer sans danger par le vaccin acellulaire (Pichichero et al., 1997; Halperin et al., 1996; Feldman et al., 1992).

DTC avec d'autres associations

Comme nous l'avons déjà indiqué, un nombre croissant d'associations vaccinales sont en cours de mise au point et utilisées dans de nombreux pays et elles peuvent comporter d'autres antigènes comme Haemophilus influenzae type b, l'hépatite B ou le VPI.

Les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation des effets indésirables en présence d'un nombre croissant d'antigènes. Peu après leur introduction, des rapports isolés de cas ont fait état de décès subits après l'administration de vaccins hexavalents incluant le DTC. Ce point n'a pas été confirmé par un certain nombre d'études, dont une grande étude cas-témoins comportant des données sur la vaccination pour 307 cas de SMSN et 971 témoins qui n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de SMSN dans les 14 jours suivant la vaccination (Vennemann et al., 2007).

Tableau 1 : Proportion de réactions bénignes au troisième jour après l'administration d'une dose de DTC[#]

Réactions indésirables	Vaccins acellulaires % Tous DTCa testés (fourchette)				Vaccins à germes entiers %			
	Première	Deuxième	Troisième	Toutes doses	Première	Deuxième	Troisième	Toutes doses
Fièvre : 37,8 à 38,3	3,8 (1,6-7,3)	10,1 (4,4-17,9)	13,6 (9,7-22,8)	20,8 (16,0-29,2)	24,3	28,8	27,8	44,5
Fièvre : 38,4 à 38,9	0,3 (0-1,6)	0,8 (0-1,8)	1,7 (0-3,5)	2,8 (1,6-4,2)	3,0	3,9	7,3	12,4
Fièvre ≥40	0,1 (0-0,9)	0,4 (0-0,9)	0,5 (0-1,7)	0,9 (0-1,7)	0,0	1,4	2,6	3,5
Rougeur : 1-20 mm	12,2 (4,4-20,2)	16,2 (9,6-27,6)	19,8 (9-25,8)	31,4 (15,1-44)	40,8	41,6	44,4	56,3
Rougeur >20 mm	1,3 (0-2,9)	0,9 (0-3,8)	1,7 (0-3,8)	3,3 (1,4-5,9)	8,6	6,1	3,2	16,4
Œdème : 1-20 mm	7 (9,7-4,1)	10,7 (4,4-16,5)	11,1 (5,4-18,4)	20,1 (10,9-28,6)	23,2	24,6	30,1	38,5
Œdème >20 mm	1,7 (0-4,2)	1,4 (0-3,6)	2,2 (0-6)	4,2 (0,8-8,0)	16,5	9,5	5,6	22,4
Douleur modérée*	3,6 (1,6-7,4)	1,9 (0-5,1)	2 (0-3,8)	6,5 (1,6-12,5)	17,6	12,6	12,0	25,6
Douleur sévère	0,2 (0-4,7)	0,1 (0-0,9)	0,1 (0-0,9)	0,4 (0-1,7)	9,7	6,1	3,8	14,3
Irritabilité modérée@	4,6 (2,5-7,4)	6,1 (4,1-10,2)	5,4 (1,9-8,5)	12,4 (8,4-20,2)	16,8	16,5	12,6	29,1
Irritabilité sévère	2 (0,7-3,7)	1,6 (0-4,9)	1,3 (0-3,5)	4,7 (1,5-8,0)	3,8	7,0	4,7	12,4
Somnolence	29,9 (19,3-37,5)	17,6 (10,5-26,7)	12,9 (4,6-18,1)	42,7 (29,4-52,2)	43,5	31,0	24,6	62,0
Anorexie	9,3 (7,5-13)	8,9 (4,5-13,5)	8,9 (3,9-12,3)	21,7 (17,7-27,2)	19,5	16,5	14,3	35,0

#13 vaccins anticoquelucheux acellulaires différents, chacun avec 1 à 4 antigènes, tous associés aux anatoxines diphtérique et tétanique.

b) Vaccin anticoquelucheux à germes entiers associé aux anatoxines diphtérique et tétanique. Source : Decker et al., 1995.

* Douleur modérée : cris ou protestation au toucher ; sévère : pleure quand la jambe bouge.

@ Irritabilité modérée : pleurs prolongés, refus de jouer ; sévère, pleurs persistants, inconsolables.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables sévères après le vaccin DTC

Description	Vaccins DTC acellulaires Taux/doses	Vaccins à germes entiers Taux/doses
Cris persistants Épisodes d'hypotonie- hyporéactivité	0-0,2 pour 100 b 14-62 pour 100 000 c	3,5 pour 100 57-250 pour 100 000
Convulsions Encéphalopathie Anaphylaxie	0,5 pour 100 000 d Pas de risque attesté Taux non répertorié	6 pour 100 000 0,3-5,3 pour 1 000 000 a 1,3 pour 1 000 000 a

a – Voir les commentaires dans le paragraphe correspondant

b – Edwards K et al., 2008

c – Extrapolé à partir de Scheifele D et al., 1998

d – Rosenthal et al., 1996.

Références

- Anders Marka RM, Carlsson MG (1999). Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine* 17: 2067-72.
- Baraff LJ, Cherry JD, Cody CL, Marcy SM, Manclark CR (1985). DTP vaccine reactions: effect of prior reactions on rate of subsequent reactions. *Dev Biol Stand* 61:423-8.
- Baraff LJ, Shields WD, Beckwith L et al. (1988). Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation. *Pediatrics* 81(6):789-94.
- Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD et al. (1989). Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J* 8(8):502-7.
- Blumberg DA, Morgan CA, Lewis K et al. (1988). An ongoing surveillance study of persistent crying and hypotonic-hyporesponsive episodes following routine DTP immunization: a preliminary report. *Tokai J Exp Clin Med* 131:133-6.
- Blumberg DA, Mink CM, Lewis K et al. (1991). Pathophysiology of reactions associated with pertussis vaccine. *Devlop Biol Standard* 73:289-95.
- Blumberg DA, Lewis K, Mink CM et al. (1993). Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics*.91:1158-65.
- Bohlke K, Davis RL., Marcy SM et al. (2003), Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 112:815-20.
- Braun MM, Terracciano G, Salive ME et al. (1998). Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 102:E52.
- Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. (2007). Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 25:5875–81.
- Butterworth A., Abbott J.D., Simmons, L.E. et al., (1974). Diphtheria in the Manchester area 1967-1971. *Lancet* 2:1558-1561.
- CDC (1987). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Pertussis immunization; family history of convulsions and use of antipyretics. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 36:281–2.
- CDC (1996) Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR 12):22–31.
- CDC (1997). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Pertussis Vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among Infants and young children. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(RR 7):1–16.
- Chen RT, Mootrey G, DeStefano F (2000). Safety of routine childhood vaccinations - An epidemiological review. *Paediatr Drugs* 2: 273-290.
- Cherry JD (1996). Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 174,supl 3:S259–S263.
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD et al. (1981). Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 68:650–60.
- Cooke RA, Hampton S, Sherman WB, Stull A (1940). Allergy induced by immunization with tetanus toxoid. *JAMA* 114:1854–8.
- Cowan LD, Griffin MR, Howson CP, Katz M, Johnston RB, Shaywitz BA, Fineberg HV (1993). Acute encephalopathy and chronic neurological damage after pertussis vaccine. *Vaccine* 11:1371-9.
- Cunningham AA (1940). Anaphylaxis after Injection of Tetanus Toxoid. *British medical Journal* 2:522-3.
- Decker MM, Edwards KM, Steinhoff MC et al., (1995). Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*, 96:557–66.
- Decker MM, Edwards KM (1996). The multicenter acellular pertussis trial: An overview. *Journal of Infectious Diseases*, 174, suppl 3:S270–S275.
- Decker MM, Edwards KM, Bogaerts HH (2008). Combination Vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:139–156.

DuVernoy TS, Braun MM (2000). Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics* 106:E52.

Edwards KM, Decker MD, (2008). Pertussis vaccine. In Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. *Vaccines*, 5th ed., WB Saunders Company:468-517.

Englund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL (1994). Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. *Pediatrics* 93:37-43.

Farrington P, Pugh S, Colville A et al. (1995). A new method for active surveillance of adverse events from DTP and MMR vaccines. *Lancet* 345: 567-9.

Feery BJ (1982). Incidence and type of reactions to triple antigen (DTP) and DT (CDT) vaccines. *Med J Aust* 27:511-5.

Feldman S, Perry S, Andrew M et al., (1992). Comparison of acellular (B type) and whole-cell pertussis component diphtheria tetanus pertussis vaccines as the first booster immunization in 15-24 month-old children. *Journal of Pediatrics*, 121:857-61.

Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM (1994). Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA* 271:37-41.

Galazka AM. and Robertson SE (1996). Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. *Vaccine* 14:845-857.

Gold MS, Kempe A, Osbourn M (1999). A comparison of serious adverse reactions to whole cell and acellular pertussis vaccines in South Australia. *Med J Aust* 171: 331-2.

Gold R, Scheifele D, Halperin S et al. (1997). Hypotonic-hyporesponsive episodes in children hospitalized at 10 Canadian Pediatric Tertiary-Care Centres, 1991-1994. *Can Commun Dis Rep* 23:73-76.

Goodwin H, Nash M, Gold M et al. (1999) Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. *J Paediatr Child Health* 35:549-552.

Gupta RK, Relyveld EH (1991). Adverse reactions after injection of adsorbed diphtheria pertussis tetanus (DPT) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine*, 9:699-702.

Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et al. (1996). A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *New Engl J Med* 334:349-55.

Halperin SA, Eastwood BJ, Barreto L et al. (1996). Adverse reactions and antibody response to four doses of acellular or whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in the first 19 months of life. *Vaccine* 14:767-72.

Halperin SA, Mills E, Barreto L, Pim C, Eastwood BJ (1995). Acellular pertussis vaccine as a booster dose for seventeen- to nineteen-month-old children immunized with either whole cell or acellular pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 14:792-7.

Halperin SA, Scheifele D, Mills E et al. (2003). Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine. *Vaccine* 21:2298-306.

Hamati-Haddad, GM Fenichel (1997). Brachial Neuritis Following Routine Childhood Immunization for Diphtheria, Tetanus, and Pertussis (DTP): Report of Two Cases and Review of the Literature - *Pediatrics* 99:602-603.

Heijbel H, Ciofi degli Atti MC, Harzer E et al. (1997). Hypotonic hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies. *Dev Biol Stand* 89:101-3.

Institute of Medicine (1991). Evidence concerning pertussis vaccines and central nervous system disorders including infantile spasms, hypsarrhythmia, aseptic meningitis and encephalopathy. In: Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds. *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington DC: National Academy Press:65-124.

Institute of Medicine Vaccine Safety Committee (1994). Diphtheria and tetanus toxoids. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. In Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB (eds). *Research Strategies for Assessing Adverse Effects Associated with Vaccines*. Washington, DC, National Academy Press: 67-117.

Institute of Medicine, Committee to Review Adverse Effects of Vaccines (2012). In Stratton KR, Ford A, Rusch E, and Clayton EW, Editors; *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. The National Academies Press.

Ipp MM, Gold R, Greenberg S et al. (1987). Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria pertussis tetanus toxoids polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 6:721-5.

Ipp MM, Gold R, Goldbach M et al. (1989). Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. *Pediatrics*, 83:679-82.

Joyce. R Monovalent pertussis vaccine no longer available, *BMJ*. 1994 January 29; 308(6924): 343.

Baraff LJ, Cody CI, Cherry JD (1984). DTP associated reactions: An analysis by injection site, manufacturer, prior reactions and dose. *Pediatrics* 73:31-6..

Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S; Canadian Paediatric Society/ Health Canada (2003). Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 112:e348.

Livengood JR, Mullen JR, White JW et al. (1989). Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *Journal of Pediatrics*, 115:527–31.

Long S, Deforest A, Smith DG, et al. (1990). Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria tetanus pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 85:294–302.

OMS (2013) Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines WHO/IVB/11.11.

Mark A, Carlsson RM, Granstrom M (1999). Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine* 17:2067–72.

Mortimer J, Melville-Smith M, Sheffield F (1986). Diphtheria vaccine for adults. *Lancet* 2:1182-3.

Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA et al. (1982). Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids. Reactions rate and immunogenicity in older children and adults. *JAMA* 248:2478–80.

Nahum E, Lerman Y, Cohen D, Salpon R, Danon YL (1994). The immune response to booster vaccination against diphtheria toxin at age 18-21 years. *Israel Journal of medical sciences* 30:600-3.

Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB et al. (1997). A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15 to 20 month-old children. *Pediatrics* 100:772–88.

Pollock TM, Miller E, Mortimer JY, Smith G (1984). Symptoms after primary immunisation with DTP and with DT vaccine. *Lancet* 2:146-9.

Ray P, Hayward J, Michelson D et al. (2006). Vaccine Safety Datalink Group. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 25:768-73.

Relihan M (1969). Reactions to tetanus toxoid. *J Ir Med Assoc* 62:430-4.

Rennels MB (2003). Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis* 14:196-8.

Rosenthal S, Chen RT, Hadler S (1996). The safety of acellular pertussis vaccine vs whole cell pertussis vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 150:457-460.

Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM et al. (2007). Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25:5675-84.

Sauer L (1993). Whooping cough: A study in immunisation. *American Medical Association Journal* 100:239-41.

Scheifele DW, Bjornson G, Halperin SH, Mitchell L, Boraston S (1994). Role of whole-cell pertussis vaccine in severe local reactions to the preschool (fifth) dose of diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. *CMAJ* 150:29-35.

Scheifele D, Halperin S (1986). Marked reductions in febrile seizures and hypotonic hyporesponsive episodes with acellular pertussis- based vaccines. Results from the Third Canadian National Conference on Immunization. Calgary (Alberta) Canada.

Schmitt HJ, Schuind A, Knuf M et al. (1996). Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 129:695-701.

Simonsen, O, Kjeldsen, K, Vendborg. H-A, Heron I (1986). Revaccination of adults against diphtheria. I. Responses and reactions to different doses of diphtheria toxoid in 30-70-year old persons with low serum antitoxin levels. *APMLS* 94C,213-218.

Stehr K, Cherry JD, Heininger U et al. (1988). Comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine or DT vaccine. *Pediatrics* 101:1-11.

Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Orenstein WA, Bart KJ, Hinman AR (1985). Adverse events following immunization with DTP vaccine. *Dev Biol Stand* 61:411-21.

Sutter RW (1994). Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA*, 271:1629.

Tro-Baumann B, von Spiczak S, Lotte J et al. (2011). A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52:175–8.

Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S (1997). "The risk of Guillain-Barré syndrome after Tetanus toxoid Containing Vaccines in Adults and Children in the United States", *Am J Pub Health* 87:2045–8.

Vaccine Safety Committee (1991). Adverse effects of pertussis and rubella vaccines: A report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Institute of Medicine (IOM). Washington DC, National Academy Press.

Vaccine Safety Committee (1994). Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. Evidence Bearing on Causality. Institute of Medicine. Washington, D.C, National Academy Press.

Vaccine Safety Committee (1994). DTP vaccines and chronic nervous system dysfunction: A new analysis. (Supplement.) Institute of Medicine (IOM). Washington, D.C., National Academy Press.

Vermeer-de Bondt P, Labadie J, Rumke HC (1998). Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow-up study. *Br Med J* 316:902-3.

Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G et al. (2007). Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 25:336-40.

Vilella, A, Dal-Re, R, Simo, D, Garcia-Corbeira, P, Diego, P, Bayas, JM (2000). Reactogenicity profile of tetanus-diphtheria (adult-type) vaccine: Results of a naturalistic study performed at an adult vaccination center. *J Clin Pharm* 40:1267-73.

Vitek CR, Wharton M (2008). Diphtheria Toxoid. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 5rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company:139–156.

Wassilak SGF, Martha HR, Katrina K, Orenstein WA (2008). Tetanus toxoid. In Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company:805–839.

OMS (1982). Programme élargi de vaccination. Réactions aux anatoxines tétaniques. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 57:193–4.

White WG, Barnes GM, Barker E et al. (1973). Reactions to tetanus toxoid. *J Hyg (Camb)* 71:283–297.

OMS (2005). Série de Rapports techniques, N° 927, Annex 5 Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003).

Zhou W, Pool V, Chen R (2004). Reports of brachial neuritis in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), United States 1991 – 2003 (Abstract 557). 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk management. Bordeaux.

La présente fiche d'information a été rédigée en étroite collaboration avec le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS), dont les experts sont indépendants et ont déclaré ne pas avoir d'intérêts en relation avec les avis fournis dans ce document. Les informations présentées ont été élaborées d'après des sources originales comme (Plotkin et al., 2008, Institute of Medicine of the National Academies 2011) et à partir de données provenant d'une étude sur la littérature faite dans Pubmed en 2008 en utilisant les mots clés « vaccine antigen » (antigène vaccinal), « Safety » (innocuité) et « adverse events » (effets indésirables). Un expert indépendant a produit une première version, revue ensuite par des experts désignés et par le GACVS. Les données sur les différents vaccins susceptibles de se trouver dans cette fiche ne doivent être comparées que s'il est indiqué qu'un essai contrôlé randomisé comparatif a été entrepris. Les fiches d'information seront actualisées en fonction des nouvelles informations disponibles sur le lien suivant : http://www.who.int/vaccine_safety/vaccrates/en/index.html.



**Organisation
mondiale de la Santé**

**Médicaments essentiels et produits de santé
Sécurité et vigilance
Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins**

Courriel : vaccsafety@who.int