

Recommandations vaccinales

RECOMMANDATIONS VACCINALES CONTRE LA DIPHTÉRIE, LE TÉTANOS, LA POLIOMYÉLITE*

> Recommandations générales

La primovaccination (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire chez tous les enfants¹.

La vaccination des nourrissons comporte deux injections à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Les rappels ultérieurs sont recommandés à l'âge de 6 ans, avec un vaccin combiné contenant la valence coqueluche acellulaire (Ca) et les valences tétanique et diphtérique à concentration normale, (DTcAPolio), puis, entre 11 et 13 ans, avec un vaccin combiné contenant des doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coqueluches (dTcAPolio). L'ensemble des rappels à l'âge de 6 ans et de 11-13 ans contre la diphtérie, le téтанos, la poliomyélite, et la coqueluche sont indispensables pour conférer une protection à long terme. Par la suite, les rappels de l'adulte sont recommandés aux âges fixes de 25 ans, 45 ans et 65 ans, puis à 75 ans, 85 ans, etc (intervalle de dix ans à partir de 65 ans, compte tenu d'une moins bonne réponse vaccinale), en utilisant un vaccin à dose réduite d'anatoxine diphtérique combiné à l'anatoxine tétanique et aux antigènes poliomyélitiques (dTPolio). À l'âge de 25 ans, sera associée la valence coqueluche à dose réduite (ca) chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années (dTcAPolio).

> En milieu professionnel

Les rappels sont effectués aux mêmes âges fixes (25 ans, 45 ans et, en fonction de la poursuite des activités professionnelles, 65 ans), avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio). Ces vaccinations sont obligatoires pour certains professionnels notamment les professionnels de santé². Nota : pour les professionnels de santé et de la petite enfance, les rappels comportent la valence coqueluches (vaccin dTcAPolio), (cf. chapitre 2.1 du calendrier vaccinal 2018).

> Prévention du téтанos dans le cadre de la prise en charge des plaies

Les recommandations de prise en charge des plaies en fonction du type de blessure sont résumées dans le tableau 4.9 du calendrier vaccinal 2018.

Schéma vaccinal en population générale

Vaccination avec un vaccin combiné comportant la valence D : une dose à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois.

Rappels ultérieurs : - à 6 ans : une dose de vaccin DTcAPolio ; - entre 11 et 13 ans : une dose de vaccin dTcAPolio ; - à 25 ans : une dose de dTcAPolio, ou, si la personne a reçu une dose de vaccin coqueluches depuis moins de 5 ans, une dose de dTPolio ; - à 45 ans : une dose de dTPolio ; - à 65 ans : une dose de dTPolio ; - à 75 ans, 85 ans, etc. (intervalle de dix ans au-delà de 65 ans) : une dose de dTPolio.

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce schéma vaccinal, la transition est décrite sous forme de tableaux (cf. tableaux 4.7 du calendrier vaccinal 2018).

RECOMMANDATIONS VACCINALES CONTRE LA COQUELUCHE*

> Recommandations générales

La primovaccination (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire chez l'enfant depuis le 1^{er} janvier 2018.

La vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences. La vaccination des nourrissons comporte une primo-vaccination à deux injections à deux mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Un rappel de ce vaccin est recommandé à l'âge de 6 ans avec une dose de vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (DTcAPolio³). Le rappel entre 11 et 13 ans est pratiqué avec le troisième rappel diphtérie, téтанos et poliomyélite, avec un vaccin à doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coqueluches (dTcAPolio⁴). Toutefois, les enfants n'ayant pas reçu de rappel coqueluches à l'âge de 6 ans devront recevoir un vaccin DTcAPolio entre 11 et 13 ans. À l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel avec le vaccin quadrivalent dTcAPolio est recommandé, à l'occasion du rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite fixé à l'âge de 25 ans (cf. chapitre 2.2 du calendrier vaccinal 2018). Pour les personnes âgées de plus de 25 ans n'ayant pas reçu ce rappel, un rattrapage avec un vaccin dTcAPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolus. L'immunité coqueluches après maladie naturelle est de l'ordre d'une dizaine d'années. Il n'y a pas lieu de revacciner les personnes éligibles à la vaccination moins de 10 ans après une coqueluche documentée. En revanche, une injection de rappel est recommandée aux personnes éligibles ayant contracté la maladie plus de 10 ans auparavant. Ceci ne s'applique pas au nourrisson qui doit être vacciné même s'il a contracté la maladie.

> Recommandations particulières

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée dans le cadre de la stratégie dite du cocooning : • chez les adultes ayant un projet parental ; • dans l'entourage d'une femme enceinte⁵ pour : - les enfants de la fratrie et le conjoint ; - les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois. Ceci peut concerner les grands-parents, les baby-sitters... ; • en post-partum immédiat pour : - la mère, qu'il conviendrait idéalement de vacciner avant la sortie de la maternité, même si elle allaite ; - les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois si la mise à jour de la vaccination n'a pas été faite antérieurement ; selon les modalités suivantes : - les personnes non antérieurement vaccinées contre la coqueluche recevront une dose de vaccin dTcAPolio ; - pour les personnes antérieurement vaccinées : les adolescents et les jeunes adultes de moins de 25 ans, recevront une dose de rappel si leur dernière injection date de plus de 5 ans ; - les adultes de plus de 25 ans, recevront une dose de rappel de vaccin dTcAPolio si la vaccination coqueluches antérieure remonte à 10 ans ou plus⁶ ; - dans tous les cas, un délai minimal de 1 mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin dTPolio. Par la suite, le recalage sur le calendrier en cours pour les rappels dTPolio ultérieurs se fera suivant les recommandations introduites en 2013 (cf. tableaux 4.7 du calendrier vaccinal 2018).

Recommandations pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques : Rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>. **Recommandations autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche**.

Le Haut Conseil de la santé publique a défini en 2014 la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche⁷ tant vis-à-vis du malade que de son entourage, en particulier pour les personnes à risque et dans des collectivités à risque (maternités, crèches, établissements de santé...)⁸.

En milieu professionnel. La vaccination contre la coqueluche est recommandée pour : - les professionnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Les personnes travaillant en contact étroit et répété avec les nourrissons âgés de moins de 6 mois (maternité, service de néonatalogie et de pédiatrie) devraient être vaccinées en priorité ; - les étudiants des filières médicales et paramédicales ; - les professionnels de la petite enfance dont les assistants maternels ; - les personnes effectuant régulièrement du babysitting ; selon les modalités suivantes : - les personnes concernées, non antérieurement vaccinées contre la coqueluche ou n'ayant pas reçu de vaccin coqueluches depuis l'âge de 18 ans et dont le dernier rappel date de plus de cinq ans recevront une dose de vaccin dTcAPolio en respectant un délai minimal d'un mois par rapport au dernier vaccin dTPolio. Le recalage sur le calendrier en cours se fera suivant les recommandations introduites en 2013 (cf. tableaux 4.7 du calendrier vaccinal 2018) ; - pour ces personnes, les rappels administrés aux âges de 25, 45, 65 ans comporteront systématiquement la valence coqueluche (vaccin dTcAPolio) ; - pour les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin coqueluches à l'âge adulte, le recalage sur le calendrier en cours se fera suivant les recommandations introduites en 2013 (cf. tableaux 4.7 du calendrier vaccinal 2018). L'immunité coqueluches après maladie naturelle est de l'ordre d'une dizaine d'années. Il n'y a pas lieu de revacciner les personnes éligibles à la vaccination moins de 10 ans après une coqueluche documentée. En revanche, une injection de rappel est recommandée aux personnes éligibles ayant contracté la maladie plus de 10 ans auparavant.

Schéma vaccinal en population générale

- Vaccination avec un vaccin combiné : une dose à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.

- Rappels ultérieurs à l'âge de 6 ans avec une dose de vaccin DTcAPolio et entre 11 et 13 ans avec un vaccin dTcAPolio⁹.

- Rappel chez les adultes (une dose avec un vaccin dTcAPolio) à l'âge de 25 ans, en l'absence de vaccination coqueluche dans les cinq dernières années.

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce nouveau schéma vaccinal, la transition est décrite sous forme de tableaux (cf. tableaux 4.7 du calendrier vaccinal 2018).

(1) la vaccination contre la diphtérie, le téтанos et la poliomyélite est la seule exigible en collectivité pour les enfants nés avant le 1^{er} janvier 2018.

(2) Vaccinations obligatoires pour les personnels visés par l'article L.3111-4 du Code de la santé publique (voir les arrêtés du 15 mars 1991 modifié par l'arrêté du 29 mars 2005, 6 mars 2007 et 2 août 2013) et tableau 4.5.1.

(3) Vaccin DTcAPolio : vaccin combiné diphtérie, téтанos, poliomyélite et coqueluche à dose complète d'anatoxine diphtérique (D) et d'antigènes coqueluches (Ca).

(4) Vaccin dTcAPolio : vaccin combiné diphtérie, téтанos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coqueluches (ca).

(5) Ce vaccin n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse.

(6) Avis du HCSP du 20 février 2014 relatif à la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez l'adulte dans le cadre du cocooning et dans le cadre professionnel <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=410> ; En l'absence de données sur le profil de tolérance de doses répétées de vaccin coqueluches chez l'adulte, et en l'absence de vaccins coqueluches non combinés, les rappels itératifs ne sont pas recommandés à des intervalles de moins de 10 ans.

(7) Rapport du 10 juillet 2014 relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche, en reprenant les éléments-clefs : www.sante.gouv.fr/coqueluche.html.

(8) Vaccin DTcAPolio : vaccin combiné diphtérie, téтанos, poliomyélite et coqueluche à dose complète d'anatoxine diphtérique et d'antigène coqueluches. Vaccin dTcAPolio : vaccin combiné avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coqueluches (ca).

* Se référer au calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Consulté le 20 mars 2018]. Disponible à l'adresse : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

MENTIONS LÉGALES

BOOSTRIXTETRA, Suspension injectable en seringue préremplie, Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigènes).

COMPOSITION : Une dose (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique¹ ≥ 2 Unités Internationales (UI) (2,5 Lf). Anatoxine tétanique¹ : ≥ 20 Unités Internationales (UI) (5 Lf). Antigènes de *Bordetella pertussis* : Anatoxine pertussique¹: 8 microgrammes. Hémagglutinine filamenteuse¹: 8 microgrammes. Pertactine¹ : 2,5 microgrammes. Virus poliomyélitique inactivé : Type 1 (souche Mahoney)² 40 Unités antigène D. Type 2 (souche MEF-1)² : 8 Unités antigène D. Type 3 (souche Saukett)² : 32 Unités antigène D. ¹Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)3) : 0,3 milligramme Al³⁺ et phosphate d'aluminium (AlPO4) : 0,2 milligramme Al³⁺. ²Produit sur cellules VERO. Excipients : milieu M199 (stabilisateur contenant des acides aminés, sels minéraux, vitamines et autres substances), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

FORME PHARMACEUTIQUE : Suspension injectable en seringue préremplie. Boostrixtetra est une suspension opalescente blanche.

DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Boostrixtetra est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans (cf. Posologie et mode d'administration). L'administration de Boostrixtetra doit se baser sur les recommandations officielles.

Posologie et mode d'administration : **Posologie :** Une dose unique de 0,5 ml est recommandée. Boostrixtetra peut être administré à partir de l'âge de 3 ans. L'utilisation de Boostrixtetra peut être envisagée pendant le troisième trimestre de la grossesse. Pour l'utilisation du vaccin avant le troisième trimestre de la grossesse, voir rubrique Fertilité, grossesse et allaitement. Boostrixtetra est un vaccin à teneur réduite en antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux, en combinaison avec les antigènes poliomyélitiques. Par conséquent, Boostrixtetra doit être administré conformément aux recommandations officielles et/ou aux pratiques locales. Boostrixtetra peut être administré chez les adolescents et les adultes avec un statut vaccinal inconnu ou ayant reçu une vaccination incomplète contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans le cadre d'un calendrier de vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Sur la base de données chez l'adulte, deux doses supplémentaires de vaccin diphtérique et tétanique sont recommandées à un et six mois après la première dose pour maximiser la réponse du vaccin contre la diphtérie et le tétanos (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Boostrixtetra peut être utilisé chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène qui avaient préalablement reçu une primovaccination par un vaccin tétanique et pour qui, un rappel contre la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite est indiqué. Des immunoglobulines tétaniques doivent être administrées de façon concomitante selon les recommandations officielles. Les injections de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles conformes aux recommandations officielles.

Cout de l'injection : 24,39 euros. **Population pédiatrique :** La tolérance et l'efficacité de Boostrixtetra chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été évaluées. **Mode d'administration :** Boostrixtetra doit être administré par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle deltoïde (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Contre-indications : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en section Composition ou à la néomycine ou à la polymyxine. Hypersensibilité antérieure à un vaccin contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse ou poliomyélitique. Boostrixtetra ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche. Dans ces circonstances, la vaccination contre la coqueluche doit être arrêtée et le schéma de vaccination doit être poursuivi par des vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique. Boostrixtetra ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une thrombocytopénie transitoire ou des complications neurologiques (pour les convulsions ou les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) à la suite d'une vaccination antérieure contre la diphtérie et/ou le tétanos. Comme pour les autres vaccins, la vaccination par Boostrixtetra doit être différée chez les sujets souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir). Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à

l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée : • Fièvre supérieure ou égale à 40 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable. • Collapsus ou pseudo-état de choc (syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination. • Cris persistants, inconsolables pendant une durée supérieure ou égale à 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination. • Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination. Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels. Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par Boostrixtetra ou de la reporter, chez un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention. Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. Boostrixtetra doit être administré avec précaution chez des sujets présentant une thrombocytopénie (cf. Contre-indications) ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors d'une administration intramusculaire. Une pression ferme doit être exercée au site d'injection (sans frotter) pendant au moins 2 minutes. Boostrixtetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire. Des antécédents personnels de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsions ou des antécédents familiaux d'évènement indésirable suivant une vaccination Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (DTC) ne sont pas des contre-indications. L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez des patients immunodéprimés. Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement. Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Utilisation avec d'autres vaccins ou immunoglobulines : Boostrixtetra peut être administré simultanément aux vaccins monovalents ou combinés suivants : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle (ROR/V) et au vaccin Papillomavirus Humain (HPV) sans interférence cliniquement significative sur la réponse immunitaire de chacun des vaccins quelle que soit la valence (Cf. Effets indésirables). L'administration simultanée de Boostrixtetra et d'autres vaccins ou avec des immunoglobulines n'a pas été spécifiquement étudiée. Il est peu probable qu'une coadministration interfère avec les réponses immunitaires. Si l'administration simultanée de Boostrixtetra avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines est nécessaire, les produits doivent être injectés en des sites d'injection séparés en accord avec les recommandations en vigueur.

Utilisation avec un traitement immunsupresseur : Comme pour tout vaccin, les sujets recevant un traitement immunsupresseur peuvent ne pas avoir une réponse immunitaire satisfaisante.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse : Les données de sécurité provenant d'une étude observationnelle prospective dans laquelle Boostrix (composants diphtérique-tétanique-coqueluchéens de Boostrixtetra) a été administré à des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse (793 participantes) ainsi que des données de surveillance passive de femmes enceintes, ayant reçu soit Boostrixtetra soit Boostrix au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, n'ont pas montré d'événements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus/nouveau-né. L'utilisation de Boostrixtetra peut être envisagée au cours du troisième trimestre de grossesse. Des données d'études cliniques prospectives chez l'Homme sur l'utilisation de Boostrixtetra pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse ne sont pas disponibles. Cependant, comme avec d'autres vaccins inactivés, il n'est pas attendu que la vaccination avec Boostrixtetra soit délétère pour le fœtus quel que soit le trimestre de la grossesse. Les bénéfices comparés aux risques d'administrer Boostrixtetra pendant la grossesse doivent être soigneusement évalués. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (cf. Données de sécurité préclinique). Des données limitées indiquent que les anticorps maternels pourraient réduire l'amplitude de la réponse immunitaire à certaines vaccinations chez les nourrissons nés de mères vaccinées avec Boostrixtetra lors de la grossesse. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Allaitement : L'effet de l'administration de Boostrixtetra pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Néanmoins, comme Boostrixtetra contient des anatoxines et des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer Boostrixtetra aux femmes qui

allaient doivent être évalués par les professionnels de santé. Fertilité : Aucune donnée d'études cliniques prospectives chez l'homme n'est disponible. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité des femelles (cf. Données de sécurité préclinique). Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Il est improbable que le vaccin affecte la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Effets indésirables : Résumé du profil de tolérance : Le profil de tolérance présenté dans le tableau 1 repose sur des données d'essais cliniques au cours desquels Boostrixtetra a été administré à 908 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 955 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 93 ans). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes après l'administration de Boostrixtetra ont été des réactions au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement) chez 31,3% et 82,3% de l'ensemble des sujets. Ces effets sont apparus généralement dans les 48 heures suivant la vaccination et se sont résolus sans séquelle. Résumé tabulé des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes : Très fréquent : ($\geq 1/10$). Fréquent : ($\geq 1/100$ et $< 1/10$). Peu fréquent : ($\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$). Rare : ($\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$). Très rare : ($< 1/10\,000$) • Essais cliniques :

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Boostrixtetra

Système Organe-Classe	Fréquence	Effets Indésirables	
		Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 908)	Sujets âgés de 10 à 93 ans (N = 955)
<u>Infections et infestations</u>	Peu fréquent		herpès oral
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Peu fréquent	lymphadénopathie	lymphadénopathie
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	Fréquent	anorexie	
	Peu fréquent		perte d'appétit
<u>Affections psychiatriques</u>	Fréquent	irritabilité	
	Peu fréquent	trouble du sommeil, apathie	
<u>Affections du système nerveux</u>	Très fréquent	somnolence	céphalées
	Fréquent	céphalées	
	Peu fréquent		paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	Peu fréquent	sécheresse de la gorge	asthme
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Fréquent		troubles gastro-intestinaux (tels que vomissements, douleur abdominale, nausées)
	Peu fréquent	diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Peu fréquent		prurit
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Peu fréquent		arthralgie, myalgie
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Très fréquent	réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), douleur au site	réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou

		d'injection.	gonflement), fatigue, douleur au site d'injection.
	Fréquent	fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluant une fièvre $>39^{\circ}\text{C}$), gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), réactions au site d'injection (telles que hémorragie, prurit et induration).	fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, réactions au site d'injection (telles que hématome, prurit, induration, chaleur, engourdissement).
	Peu fréquent	fatigue	gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), fièvre $> 39,0^{\circ}\text{C}$, frissons, douleur

Coadministration avec les vaccins ROR/V chez les enfants âgés de 3 à 6 ans. Boostrixtetra a été coadministré à des vaccins ROR/V dans 2 études cliniques chez 406 enfants âgés de 3 à 6 ans. Dans ces études, une infection des voies respiratoires supérieures et une éruption cutanée ont été fréquemment rapportées. Une fièvre, une irritabilité, une fatigue, une perte d'appétit et des troubles gastro-intestinaux (incluant diarrhée et vomissements) ont été rapportés plus fréquemment (très fréquent) en comparaison au tableau 1 alors que les autres effets indésirables sont survenus à la même fréquence ou à une fréquence moins importante. De plus, les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Boostrix (composant diphtérique-tétanique-coquelucheux de Boostrixtetra) administré à 839 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 1931 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 76 ans), sont listés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Boostrix

Système Organe-Classe	Fréquence	Effets Indésirables	
		Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 839)	Sujets âgés de 10 à 76 ans (N = 1931)
<u>Infections et infestations</u>	Peu fréquent		infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
<u>Affections du système nerveux</u>	Peu fréquent	troubles de l'attention	syncope
<u>Affections de l'œil</u>	Peu fréquent	conjonctivite	
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	Peu fréquent		toux
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Peu fréquent		diarrhée
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Peu fréquent		hyperhidrose, éruption cutanée
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Peu fréquent		raideur musculosquelettique, raideur des articulations.
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Très fréquent		malaise
	Fréquent		réaction au site d'injection (tels que

			nodule au site d'injection et abcès stérile au site d'injection)
	Peu fréquent	douleur	syndrome pseudo-grippal

Réactogénicité après dose répétée. Des données suggèrent que chez les sujets ayant reçu une vaccination DTC (Diphthérie-Tétanos-Coqueluche) dans l'enfance, une dose de rappel pourrait entraîner une augmentation de la réactogénicité locale. Les sujets âgés de 15 ans et plus sans vaccination récente diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite, ayant reçu une dose de Boostrixtetra ou d'un autre vaccin à doses réduites en antigènes suivie par une dose supplémentaire de Boostrixtetra 10 ans plus tard, n'ont pas montré d'augmentation de la réactogénicité après cette seconde dose par rapport à la première dose. • Surveillance après commercialisation : Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec Boostrixtetra au cours de la surveillance post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets Indésirables
<u>Affections du système immunitaire</u>	Non connue	réaction allergique, incluant les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
<u>Affections du système nerveux</u>	Non connue	épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, convulsions (avec ou sans fièvre)
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Non connue	urticaire, œdème de Quincke
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Non connue	asthénie

Suite à l'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique, de très rares cas d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et périphérique, incluant des paralysies ascendantes voire des paralysies respiratoires (e.g. syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :

www.ansm.sante.fr. Surdosage : Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables suite à un surdosage, quand ils ont été rapportés, étaient semblables à ceux rapportés avec une administration normale du vaccin.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : VACCIN CONTRE LA DIPHTERIE, LE TETANOS, LA COQUELUCHE ET LA POLIOMYELITE, code ATC : J07CA02. Réponse immunitaire : Les réponses immunitaires obtenues avec Boostrixtetra ont été évaluées lors d'essais cliniques sur des sujets d'âges et d'antécédents de vaccination différents (Cf. Effets indésirables). Les réponses immunitaires suivantes ont été observées au cours d'études 1 mois après la vaccination avec Boostrixtetra chez des enfants, adolescents et adultes (tableau 4).

Tableau 4 : Réponse immunitaire chez les enfants, adolescents et adultes

<u>Antigène</u>	<u>Réponse</u>	<u>Enfants âgés de 3 à 8 ans N=1195</u> <u>(% des vaccinés)</u>	<u>Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus N=923</u> <u>(% des vaccinés)</u>
Diphérique	$\geq 0,1$ UI/ml	100%	82,2 – 100 %
	$\geq 0,016$ UI/ml ⁽¹⁾	NA	87,7 – 100 % ⁽²⁾
Tétanique	$\geq 0,1$ UI/ml	99,9 – 100 %	99,6 – 100 %
Coquelucheux - Anatoxine pertussique - Hémagglutinine filamenteuse - Pertactine	Réponse après rappel ⁽³⁾	84,6 – 90,6% 90,1 – 98,8 % 94,2 – 96,6 %	79,8 – 94,0 % 90,7 – 97,2 % 90,0 – 96,7 %
Poliomyélétique inactivé - Type 1 - Type 2 - Type 3	≥ 8 ED50	98,8 – 100 % 99,2 – 100 % 99,4 – 100 %	99,6 – 100 % 99,6 – 100 % 99,1 – 100 %

N = nombre de sujets

⁽¹⁾ Pourcentage de sujets ayant un taux considéré comme séroprotecteur ($\geq 0,1$ UI/ml par dosage ELISA ou $\geq 0,016$ UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero). ⁽²⁾ Ce dosage n'a pas été réalisé pour l'étude HPV-042. ⁽³⁾ Réponse après rappel définie comme : – Pour les sujets initialement séronégatifs, des concentrations en anticorps au moins quatre fois supérieures au seuil de séropositivité (concentration après vaccination ≥ 20 U. EL /ml) ; – Pour les sujets initialement séropositifs avec une concentration avant rappel ≥ 5 U. EL /ml et < 20 U. EL /ml : une augmentation des concentrations en anticorps d'au moins quatre fois par rapport à la concentration avant rappel ; – Pour les sujets initialement séropositifs avec une concentration avant rappel ≥ 20 U. EL /ml : une augmentation des concentrations en anticorps d'au moins deux fois par rapport à la concentration avant rappel. Comme avec d'autres vaccins dT (diphthéries-tétanos) destinés aux adultes, Boostrixtetra induit des taux de séroprotection et des titres en anticorps anti-D et anti-T plus élevés chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. Persistance de la réponse immunitaire : Les taux de séroprotection/séropositivité suivants ont été observés 5 ans après la vaccination avec Boostrixtetra chez des enfants et 10 ans après la vaccination avec Boostrixtetra chez des adolescents et des adultes (Tableau 5).

Tableau 5 : Persistance de la réponse immunitaire chez les enfants, les adolescents et les adultes

<u>Antigène</u>	<u>Séroprotection/ séropositivité</u>	<u>Pourcentages de séroprotégés/séropositifs 5 ans après une vaccination dans l'enfance (entre 4 et 8 ans) (N=344)</u> <u>(% des vaccinés)</u>	<u>Pourcentages de séroprotégés/ séropositifs 10 ans après une vaccination dans l'adolescence ou à l'âge adulte (15 ans et plus) (N=63)</u> <u>(% des vaccinés)</u>
Diphérique	$\geq 0,1$ UI/ml	89,4%*	81,0%**

Tétanique	$\geq 0,1$ UI/ml	98,5%	98,4%
Coquelucheux			
Anatoxine pertussique		40,9%	78,7%
Hémagglutinine filamenteuse	≥ 5 U. EL /ml	99,7%	100%
Pertactine		97,1%	88,7%
Poliovirus inactivé			
type 1	≥ 8 ED50	98,8%	100%
type 2		99,7%	100%
type 3		97,1%	98,3%

* 98,2% des sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie $\geq 0,016$ UI/ml par un dosage *in vitro* de neutralisation sur cellules Vero. ** 92,1% des sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie $\geq 0,01$ UI/ml par un dosage *in vitro* de neutralisation sur cellules Vero. Réponse immunitaire après une dose répétée : L'immunogénicité de Boostrixtetra, administré 5 ans après une première dose de rappel de Boostrixtetra à l'âge de 4 à 8 ans, a été évaluée. Un mois après la vaccination, 99% ou plus des sujets étaient séropositifs contre la coqueluche et séroprotégés contre la diphtérie, le tétanos et les trois types de poliovirus. Chez les adultes, une dose de Boostrixtetra administrée 10 ans après la dose précédente, induit une réponse immunitaire protectrice chez plus de 96,8% des sujets (pour l'antigène diphtérique) et chez 100% des sujets (pour les antigènes tétanique et poliomylétique). La réponse après la dose de rappel pour les antigènes coquelucheux était comprise entre 74,2 et 98,4%. Réponse immunitaire chez des sujets sans antécédent de vaccination ou avec un historique de vaccination inconnu : Après administration d'une dose de Boostrix (composants diphtérique-tétanique-coquelucheux de Boostrixtetra) à 83 adolescents âgés de 11 à 18 ans, sans antécédent de vaccination contre la coqueluche et sans vaccination contre la diphtérie et le tétanos dans les 5 dernières années, tous les sujets étaient séroprotégés contre le tétanos et la diphtérie. Le niveau de séroprotection après une dose se situait entre 87% et 100% pour les différents antigènes de la coqueluche. Après administration d'une dose de Boostrixtetra à 140 adultes âgés de 40 ans ou plus (y compris ceux n'ayant jamais été vaccinés ou ceux ayant un statut vaccinal inconnu) et qui n'avaient reçu aucun vaccin contenant de valence diphtérique et tétanique au cours des 20 dernières années, plus de 96,4% des adultes étaient séropositifs pour les trois antigènes de la coqueluche et, 77,7% et 95,7 % étaient séroprotégés respectivement contre la diphtérie et le tétanos. Efficacité dans la protection contre la coqueluche : Les antigènes coquelucheux contenus dans Boostrixtetra font partie intégrante des vaccins combinés pédiatriques coquelucheux acellulaires (« Infanrix »), pour lesquels l'efficacité après primovaccination a été démontrée dans une étude d'efficacité en milieu familial. Les titres en anticorps contre les trois composants coquelucheux suivant la vaccination par Boostrixtetra sont au moins aussi élevés ou plus élevés que ceux observés dans l'étude d'efficacité en milieu familial. Sur la base de ces comparaisons, Boostrixtetra devrait fournir une protection contre la coqueluche, cependant le degré et la durée de la protection offerte par ce vaccin ne sont pas connus. **Propriétés pharmacocinétiques** : L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins. **Données de sécurité précliniques** : **Toxicologie de la reproduction** : **Fertilité** : Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de fertilité chez les femelles de rat et de lapin. **Grossesse** : Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles conduites sur le développement embryonnaire ou foetal chez le rat et le lapin ainsi que sur la parturition et la toxicité post-natale chez le rat (jusqu'à la fin de la période d'allaitement). **Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Après sortie du réfrigérateur, le vaccin est stable 8 heures à 21°C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri

de la lumière. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Avant utilisation, le vaccin doit être à température ambiante et doit être bien agité afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène. Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre cas, jeter le vaccin. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : AMM 34009 367 738 7 5 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon (caoutchouc butyle) avec aiguille ; boîte de 1. Prix : 23,37 euros. Remboursé Sécurité Sociale à 65 % dans les populations recommandées par le CTV/HCSP. Agréé aux collectivités. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Laboratoire GlaxoSmithKline 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison – Tél. : 01.39.17.80.00 Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45. **DATE DE RÉVISION** : Janvier 2018. Version n° BOOS1V1_18