

المركز الإستشفائي الجامعي
معهد السادس
مراكش
Centre Hospitalier Universitaire
Mohammed VI
Marrakech

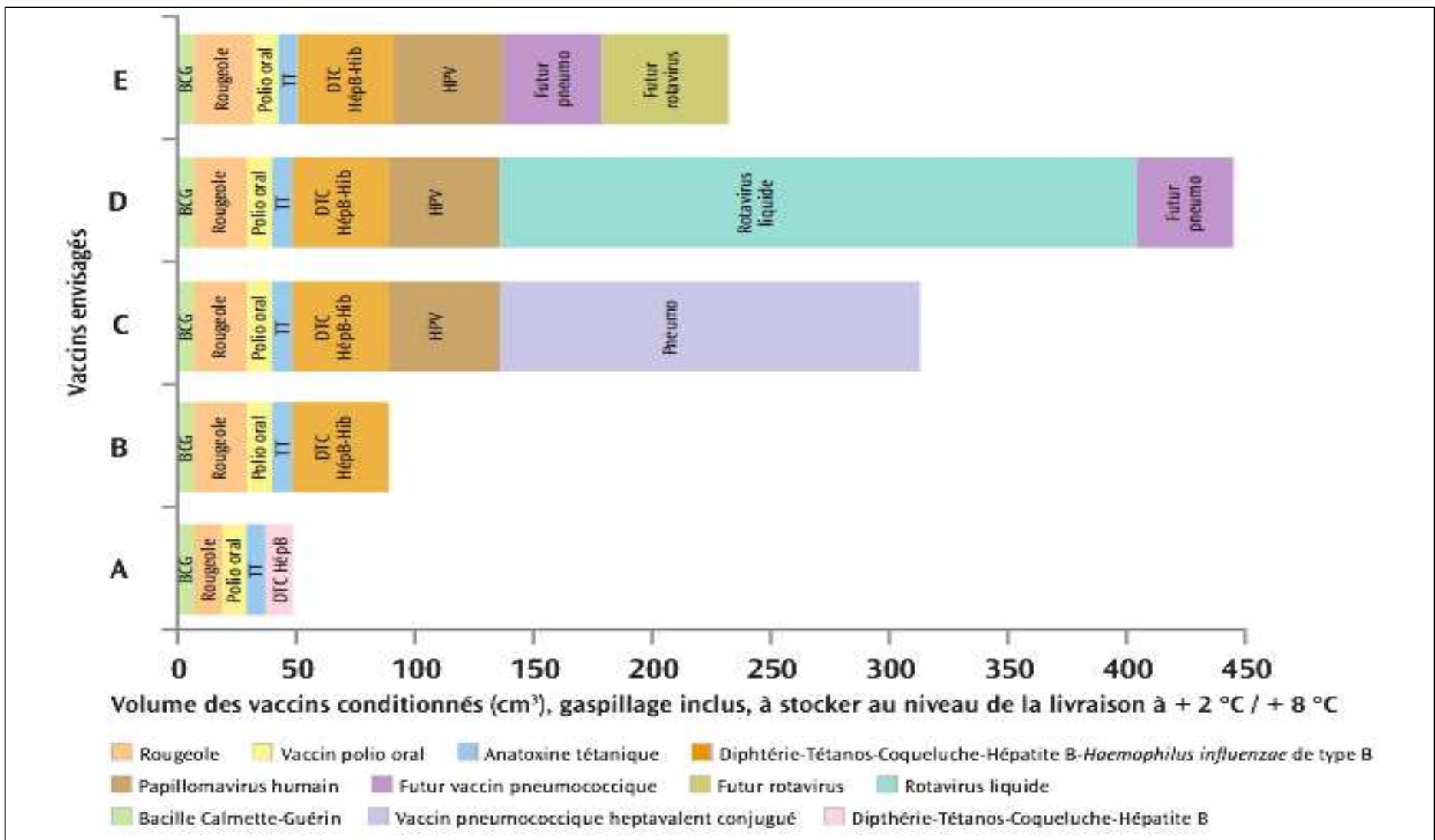
Intérêt des vaccins hexavalents en pédiatrie

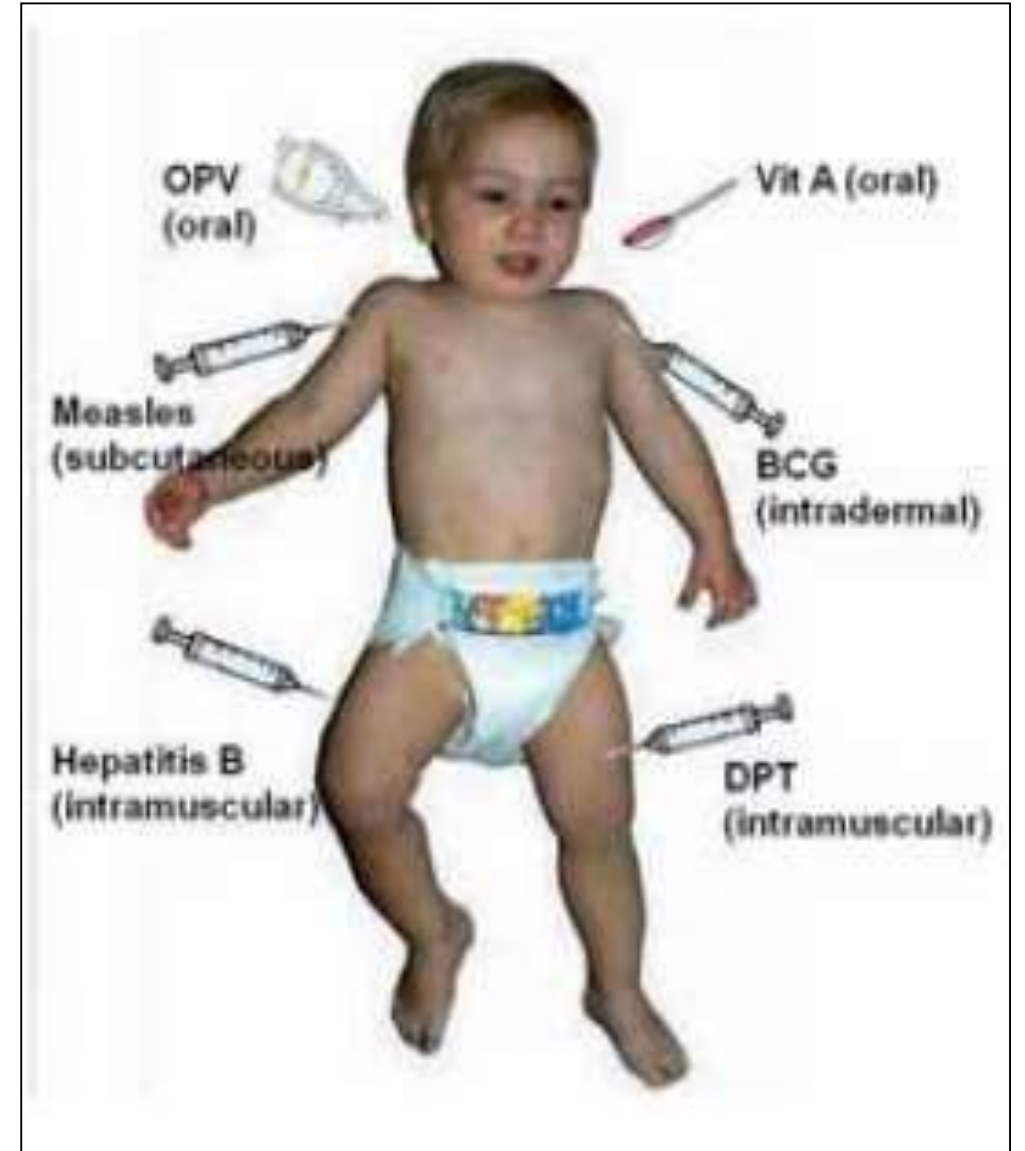
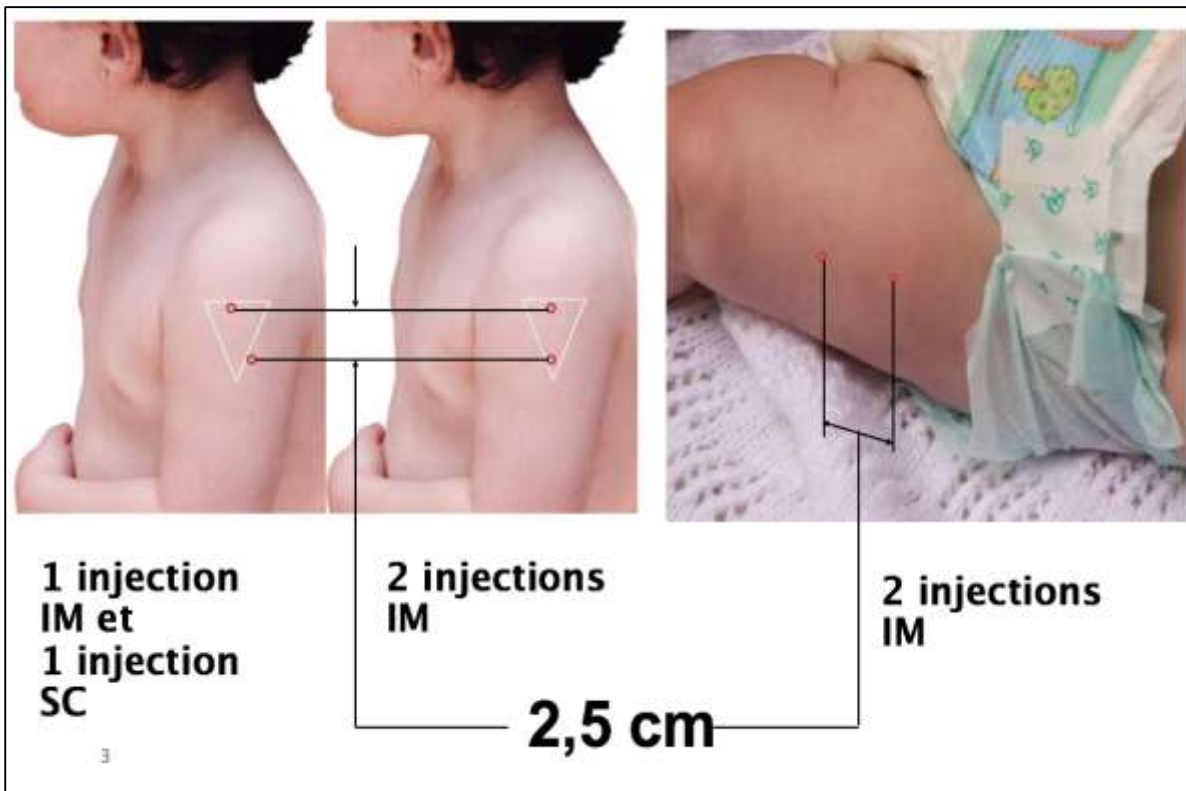
Mohammed Bouskraoui
mo.bouskraoui@uca.ma



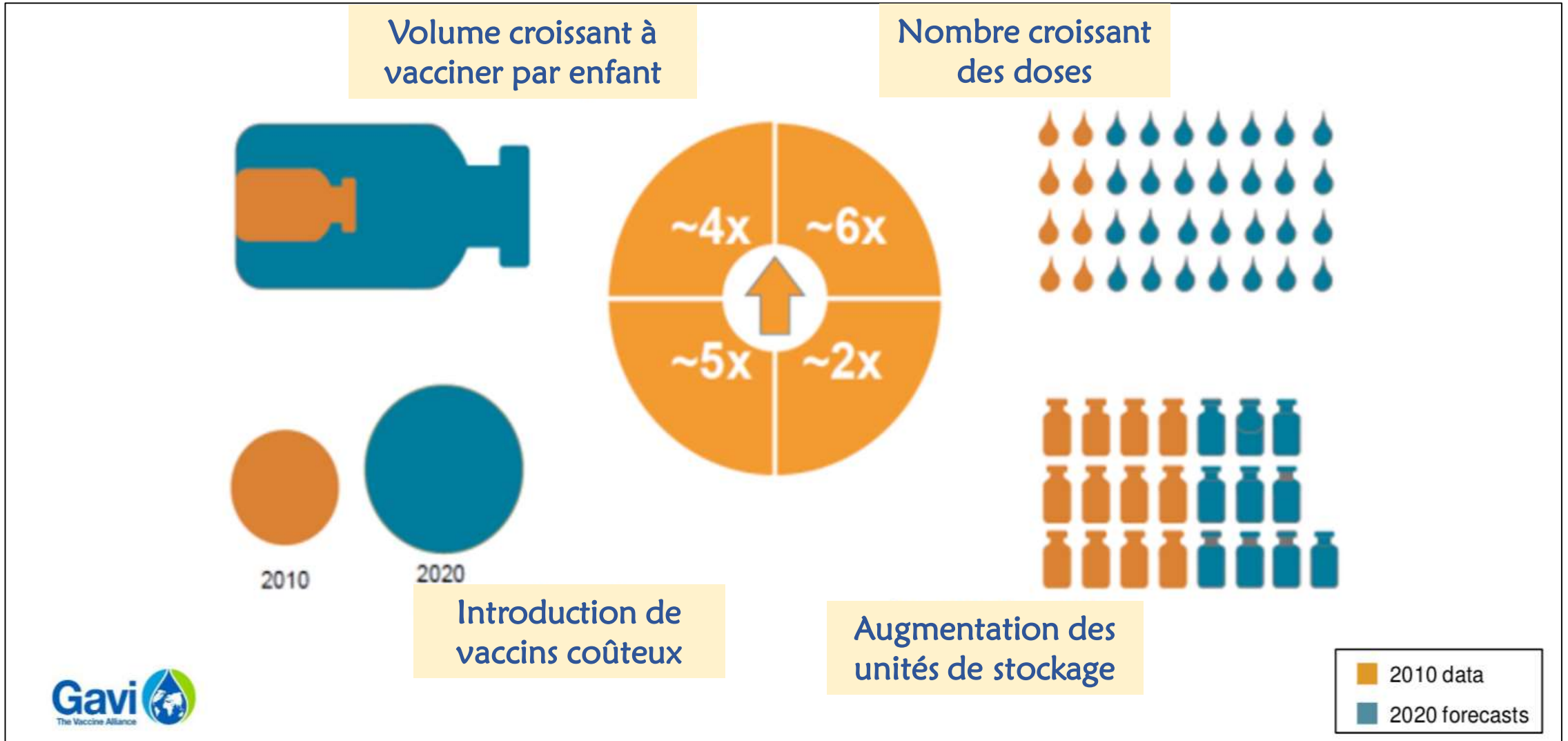
كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Volume annuel de vaccin nécessaire pour un enfant totalement immunisé selon différents calendriers





Introduction de nouveaux vaccins = augmentation de la complexité du calendrier



Combinaisons Vaccinales : une nécessité !

Pour le vaccin:

Réduction du nombre d'injections
(moins pénible pour l'enfant et les parents)

Valeur de santé publique :

- Calendrier de vaccination simplifié
 - Meilleure observance
- Introduction de nouveaux antigènes



Pour le personnel médical :

- Réduction du nombre d'injections
 - Gain du temps

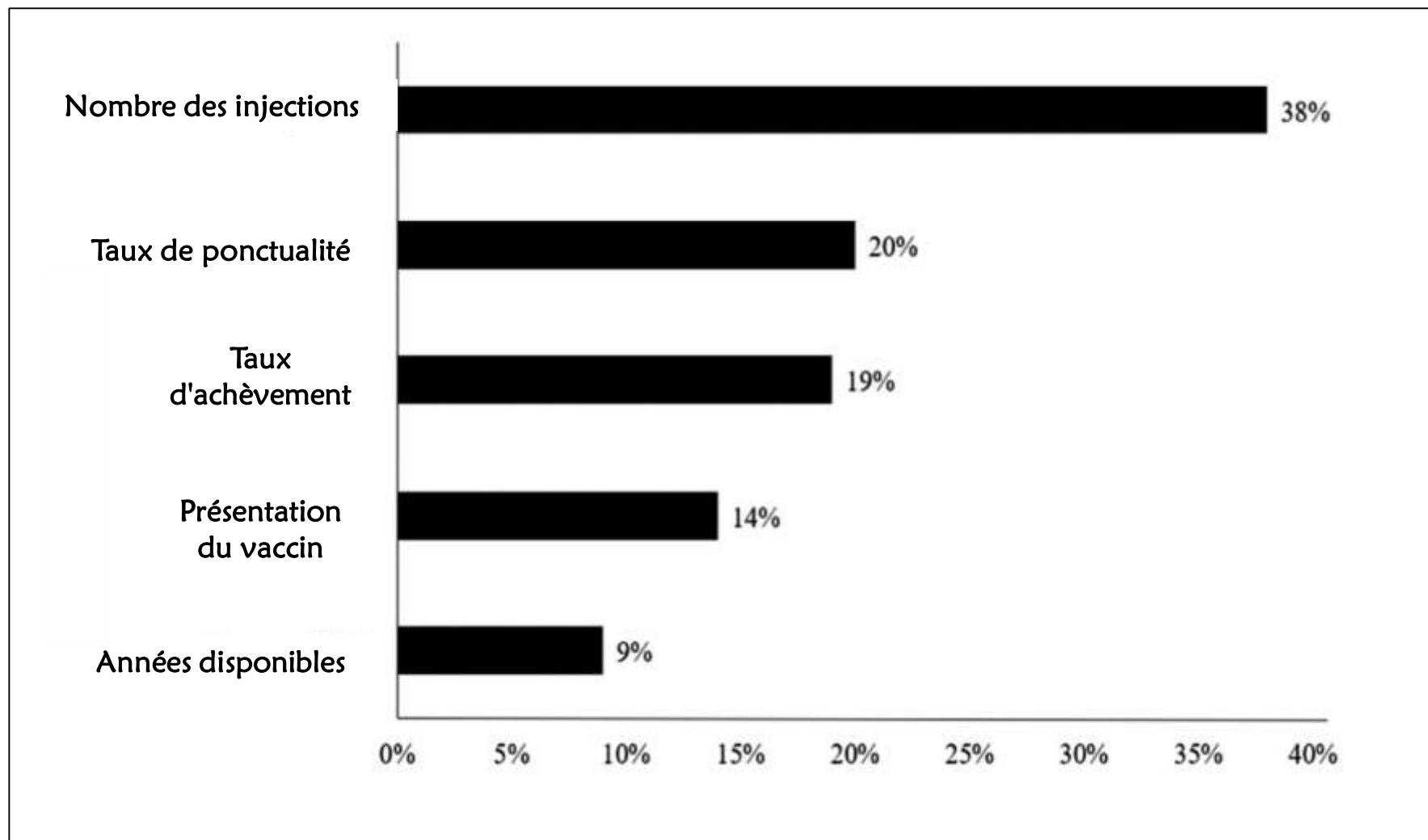
Valeur économique de la santé :

- Plus rentable
- Moins d'intervention médicale

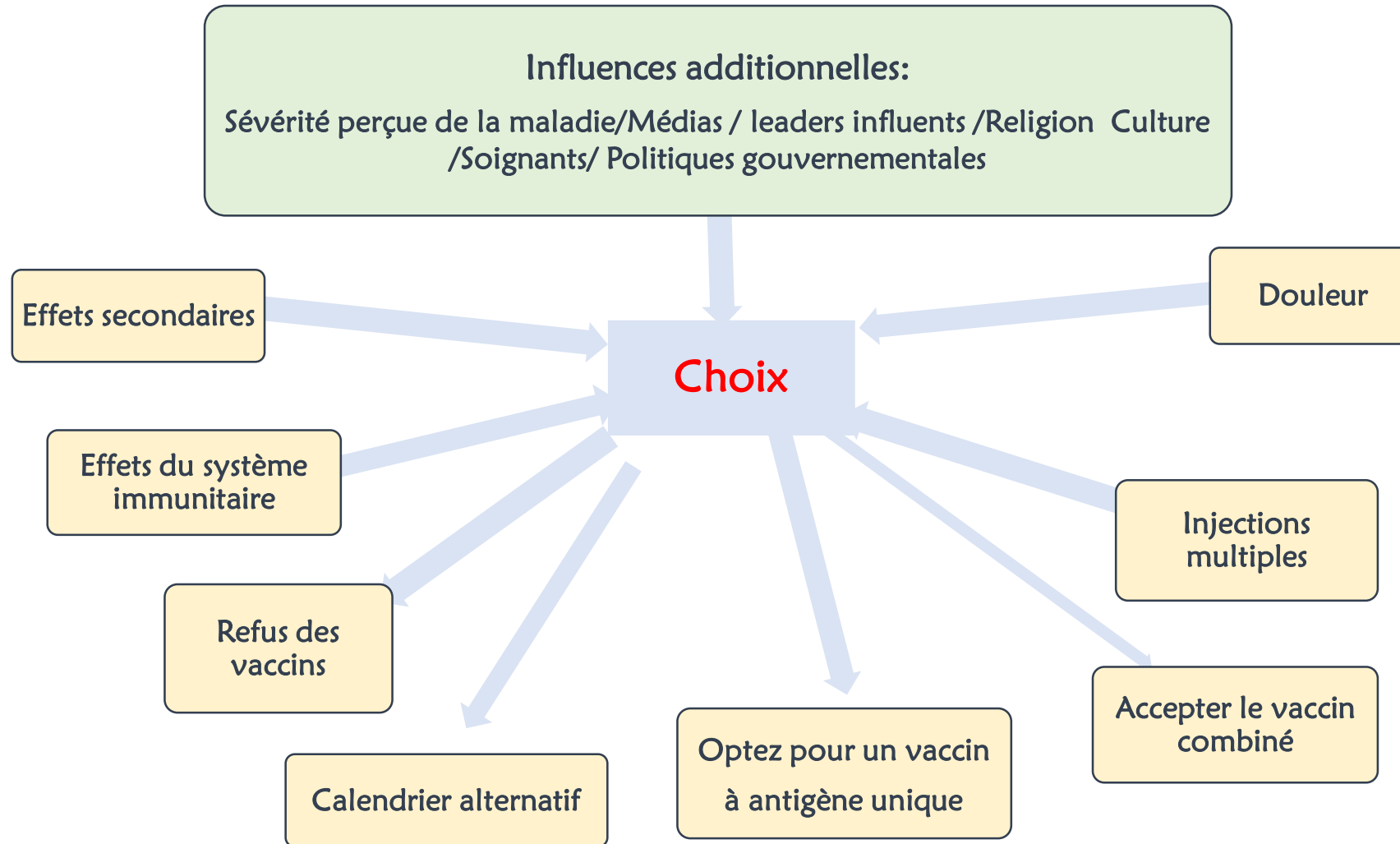
Vaccins Combinés

Avantages	Inconvénients
↓ Nombre des injections	Coûts plus élevés pour les producteurs et peut-être un remboursement moins élevé
↑ Couverture en temps opportun	Doses inutiles
↓ Frais de stockage ↓ Administration de vaccins séparés	Potentiel augmentation des effets indésirables ?
↓ Coûts des visites de santé supplémentaires	Valeur économique ?
Faciliter l'introduction de nouveaux vaccins et recommandations	Confusion concernant la planification

Préférences des médecins pour les caractéristiques des vaccins combinés pédiatriques aux États-Unis



Attitudes parentales à l'égard des vaccins combinés et à antigènes uniques



Valeur des vaccins combinés : des croyances aux évidences

Valeur sociétale

1. Pour les enfants :

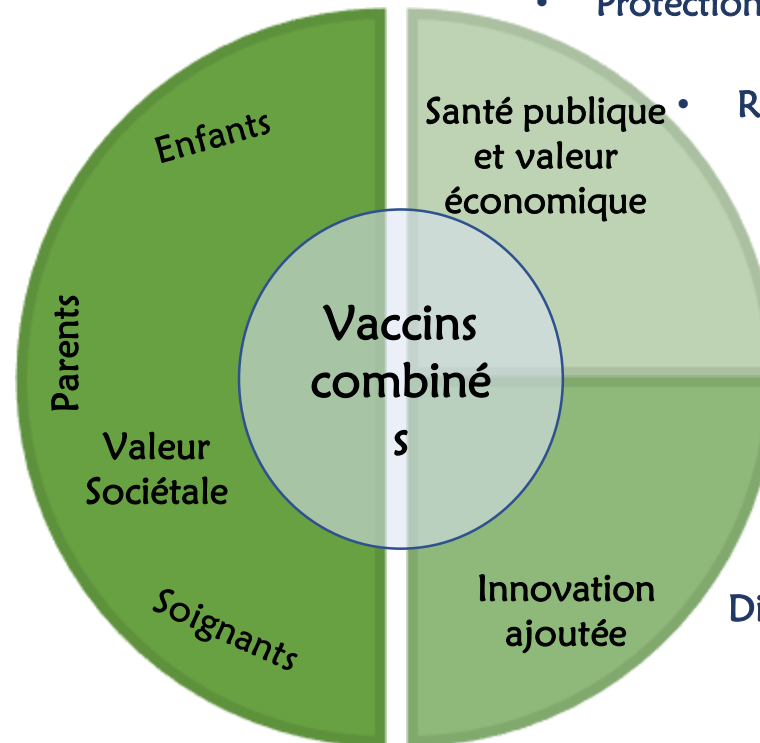
- Meilleure protection contre les maladies (observance, couverture...)
- Moins d'effets secondaires locaux
- Plus de confort (douleur, nombre d'injections)

2. Pour les parents :

- Acceptabilité améliorée
- Gain du temps
- Réduction des pertes de productivité

3. Pour les soignants :

- Amélioration de la pratique quotidienne (tâches, gain de temps, chaîne de froid, stockage)
- Sécurité du personnel (piqûre d'aiguille)



Santé publique et valeur économique

- Inclure de nouveaux antigènes dans le calendrier sans augmenter le nombre d'injections
- Protection meilleure et plus large de la population contre les maladies infectieuses
- Réduction du coût de la gestion des maladies et des épidémies potentielles
- Réduction des coûts supportés par les systèmes de soins de santé (Réduction du nombre de visites nécessaires)

Innovation rajoutée

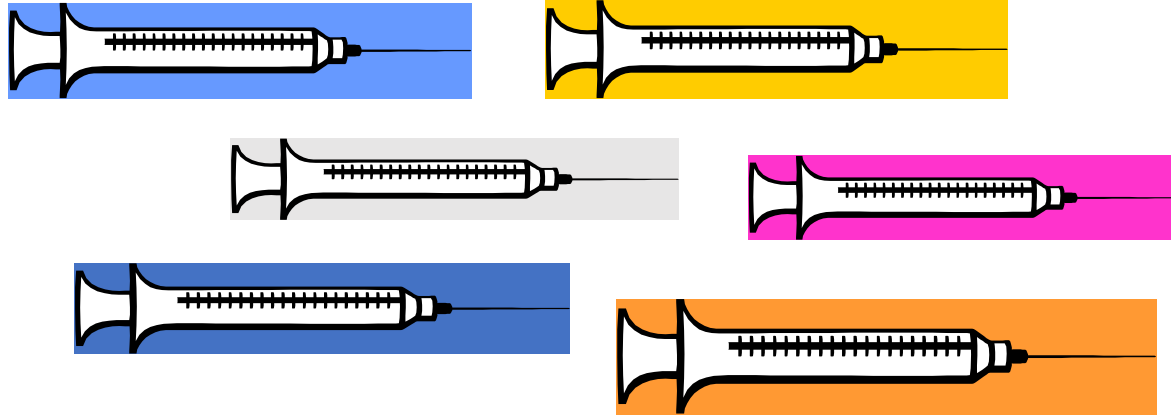
Complexité des vaccins combinés

Difficulté de la démonstration des preuves cliniques (possible interférence des antigènes..)

Fabrication = processus long et complexe avec des tests de contrôle de la qualité stricts et approfondis (à savoir la cohérence, la reproductibilité).

Vaccination hexavalente

Quelle place pour cette combinaison ?



- DTP : 1940/1970
- Hib : Fin 80/90
- Hépatite B : 1996
- VPO /VPI : 2001
- Hexa = Progrès



Combinaison Hexavalente



Diphtérie

Tétanos

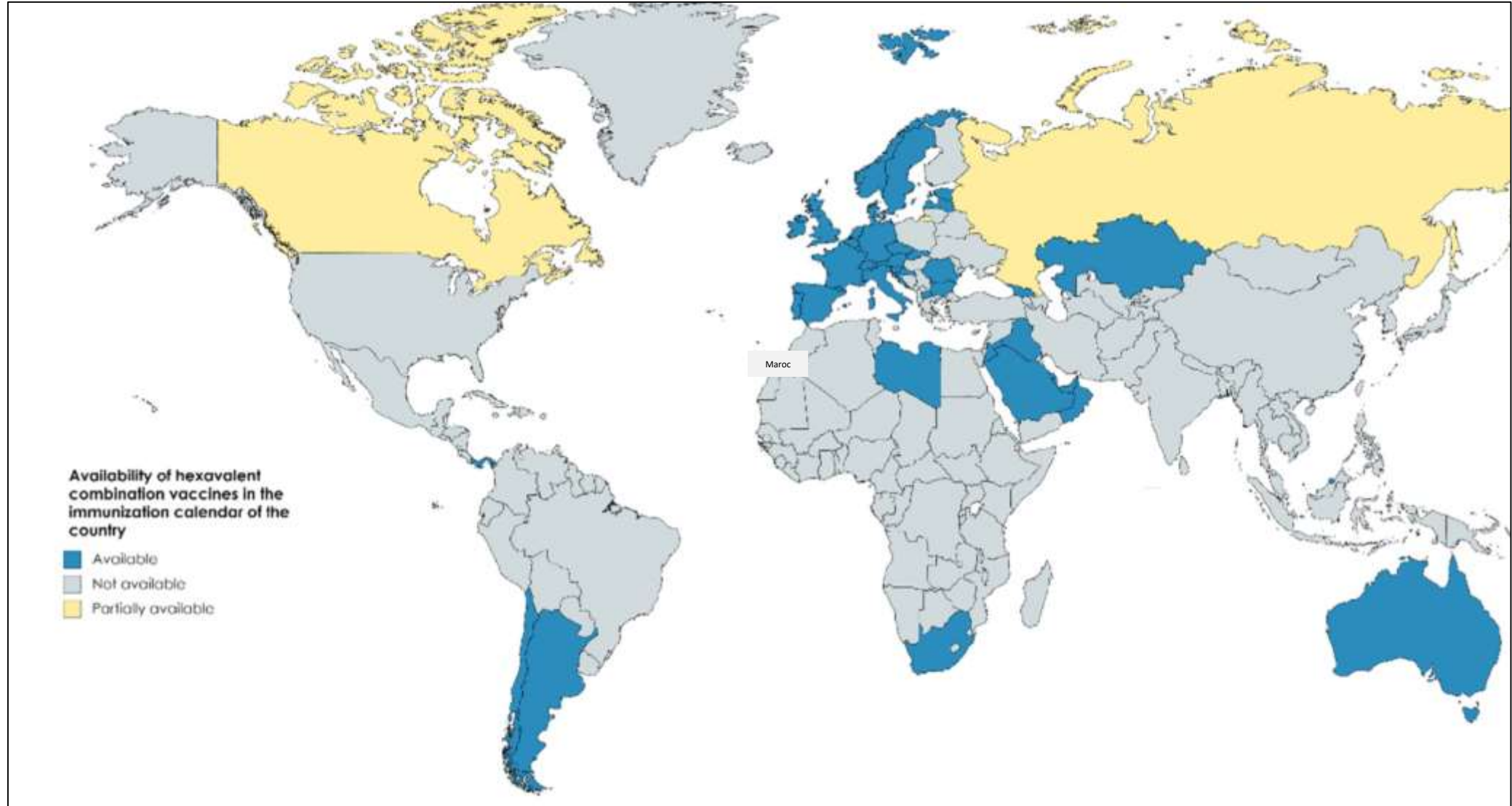
Coqueluche

Polio

Hib

Hépatite B

Disponibilité des vaccins hexavalents dans le monde



Caractéristiques et composition des 3 vaccins hexavalents disponibles



Component	DT3aP-HBV-IPV/Hib	DT2aP-HBV-IPV-Hib	DT5aP-HBV-IPV-Hib
Reconstitution	Yes	No	No
Diphtheria toxoid ^{1,2}	≥ 30 IU	≥ 20 IU	≥ 20 IU
Tetanus Toxoid ^{1,2}	≥ 40 IU	≥ 40 IU	≥ 40 IU
Pertussis antigens ^{1,2}			
Pertussis Toxoid	25 µg	25 µg	20 µg
Filamentous Hemagglutinin	25 µg	25 µg	20 µg
Pertactin	8 µg	-	3 µg
Fimbriae type 2 and 3	-	-	5 µg
Hepatitis B surface antigen ^{3,4,5}	10 µg	10 µg	10 µg
Poliovirus antigens ⁶			
Poliovirus type 1 (Mahoney)	40 D	40 D	40 D
Poliovirus type 2 (MEF-1)	8 D	8 D	8 D
Poliovirus type 3 (Saukett)	32 D	32 D	32 D
Hib antigens			
PRP-T ³	10 µg/~25 µg	12 µg/22–36 µg	-
PRP-OMPC ⁵	-	-	3 µg/50 µg
Adjuvant	Aluminum hydroxide, hydrated (0.50 mg Al ³⁺) Aluminum phosphate (0.32 mg Al ³⁺)	Aluminum hydroxide, hydrated (0.60 mg Al ³⁺)	Aluminum phosphate (0.17 mg Al ³⁺) Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (0.15 mg Al ³⁺)

Vaccins hexavalents

Synergie ou interférence ?



Monovalent vaccines



Combination vaccines

Persistence à long terme des anticorps contre l'hépatite B chez les adolescents de 14 à 15 ans vaccinés avec 4 doses de vaccin hexavalent DTCa-VHB-IPV/Hib dans la petite enfance



	N	Seropositivity/seroprotection rate (% [95% CI])			GMC (95% CI)
		≥6.2 mIU/mL	≥10 mIU/mL	≥100 mIU/mL	
Pre-challenge	268	60.8 (54.7–66.7)	53.7 (47.6–59.8)	16.8 (12.5–21.8)	15.6 (12.8–19.1)
One month post-challenge	268	95.1 (91.8–97.4)	93.3 (89.6–96.0)	87.3 (82.7–91.1)	1975.7 (1436.1–2718.1)
By pre-challenge status					
<6.2 mIU/mL	105	87.6 (79.8–93.2)	82.9 (74.3–89.5)	68.6 (58.8–77.3)	224.7 (143.0–353.1)
≥6.2 – <10 mIU/mL	19	100 (82.4–100)	100 (82.4–100)	100 (82.4–100)	1661.0 (1092.0–2526.4)
≥10 mIU/mL	144	100 (97.5–100)	100 (97.5–100)	99.3 (96.2–100)	9865.7 (7418.8–13,119.5)

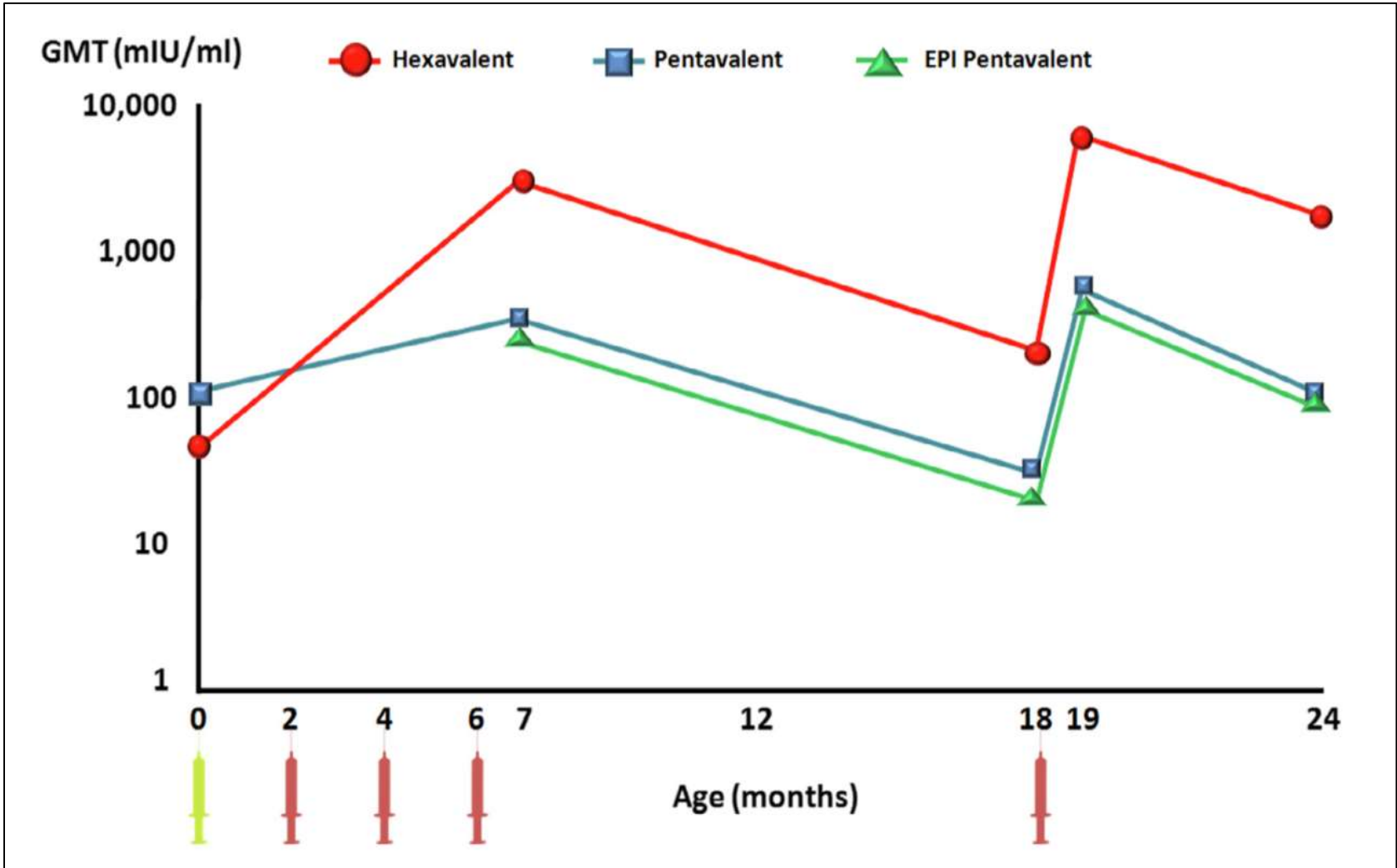
ATP, according-to-protocol; GMC, geometric mean concentration; N, number of participants with available results; CI, confidence interval; IU, international units.

Mémoire immunitaire contre l'hépatite B chez les enfants vaccinés Hexavalents et Rappel monovalents

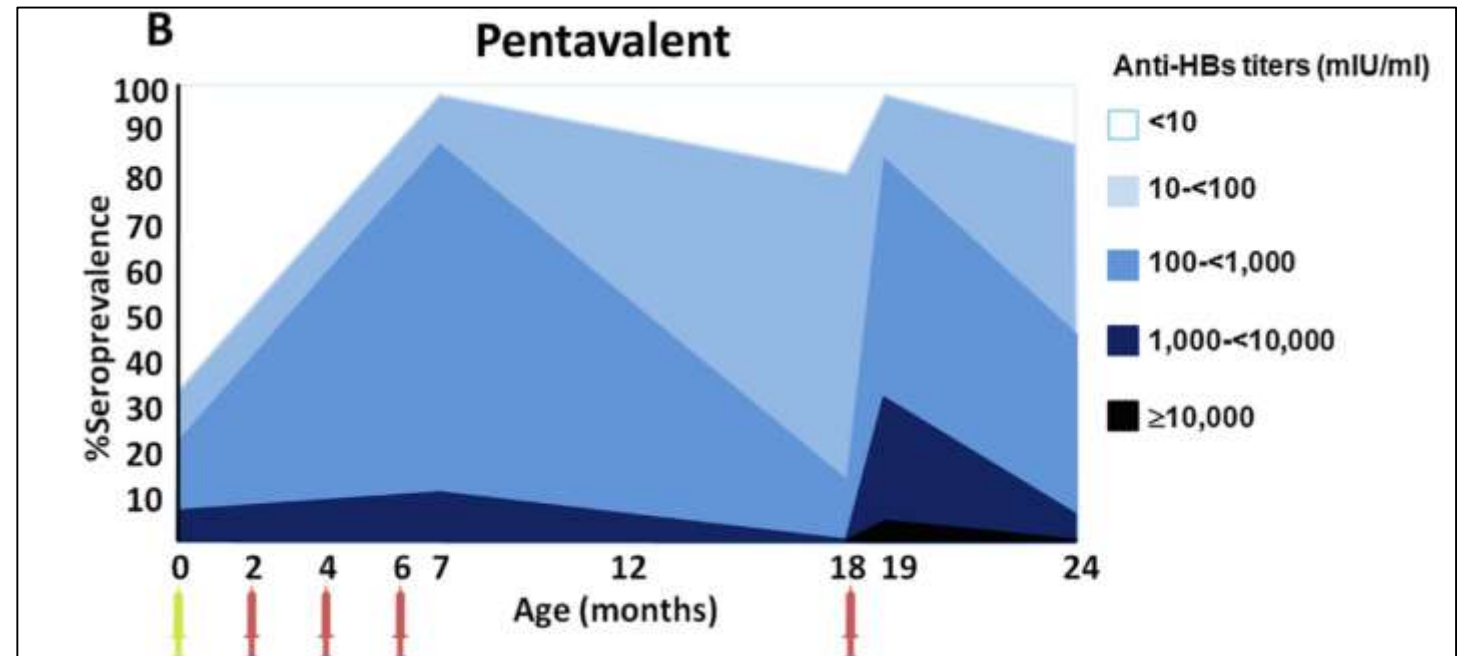
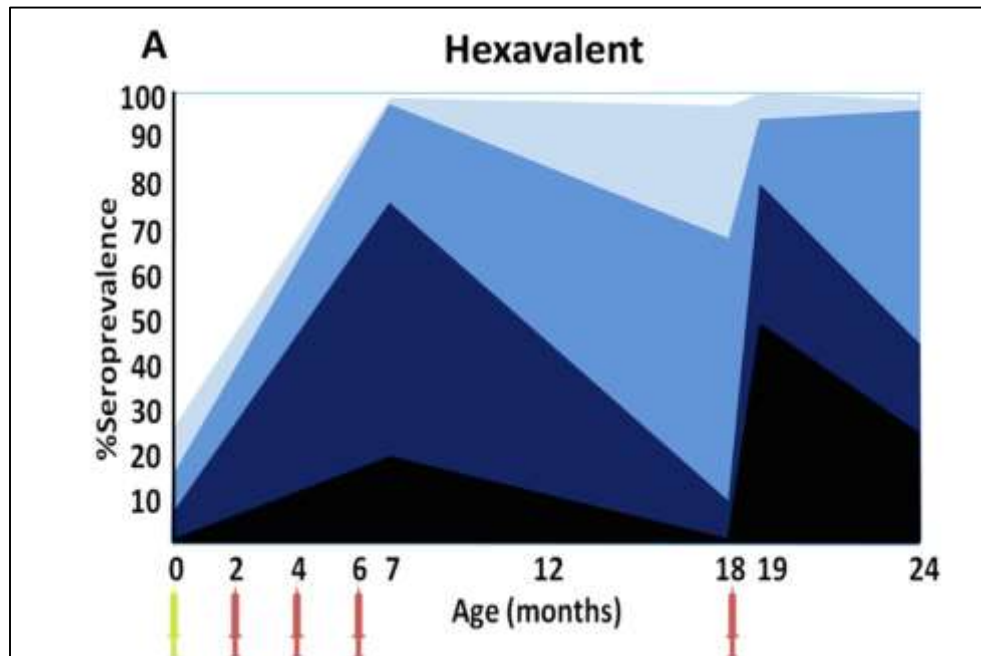


	Primed with hexavac (n=831)	Primed with infanrix hexa (n=709)	p value
<10 mIU/mL	512 (61.6%, 58.3–64.9)	119 (16.8%, 14.0–19.5)	<0.0001
Undetectable (<2 mIU/mL)	312 (37.5%, 34.3–40.8)	52 (7.3%, 5.4–9.3)	<0.0001
2–10 mIU/mL	200 (24.1%, 21.2–27.0)	67 (9.5%, 7.3–11.6)	<0.0001
≥10 mIU/mL	319 (38.4%, 35.1–41.7)	590 (83.2%, 80.5–86.0)	<0.0001
10–100 mIU/mL	267 (32.1%, 28.9–35.3)	253 (35.7%, 32.2–39.2)	0.1
100–1000 mIU/mL	52 (6.3%, 4.6–7.9)	302 (42.6%, 38.9–46.2)	<0.0001
>1000 mIU/mL	0	35 (4.9%, 3.3–6.5)	<0.0001
GMC (mIU/mL)	4.5 (4.0–5.2)	61.3 (52.7–71.3)	<0.0001

Comparaison des taux d'anticorps de surface contre l'hépatite B induits par le vaccin pentavalent DTwP-HB-Hib versus le vaccin hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV



Comparaison des taux d'anticorps de surface contre l'hépatite B induits par le vaccin pentavalent DTwP-HB-Hib versus le vaccin hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV



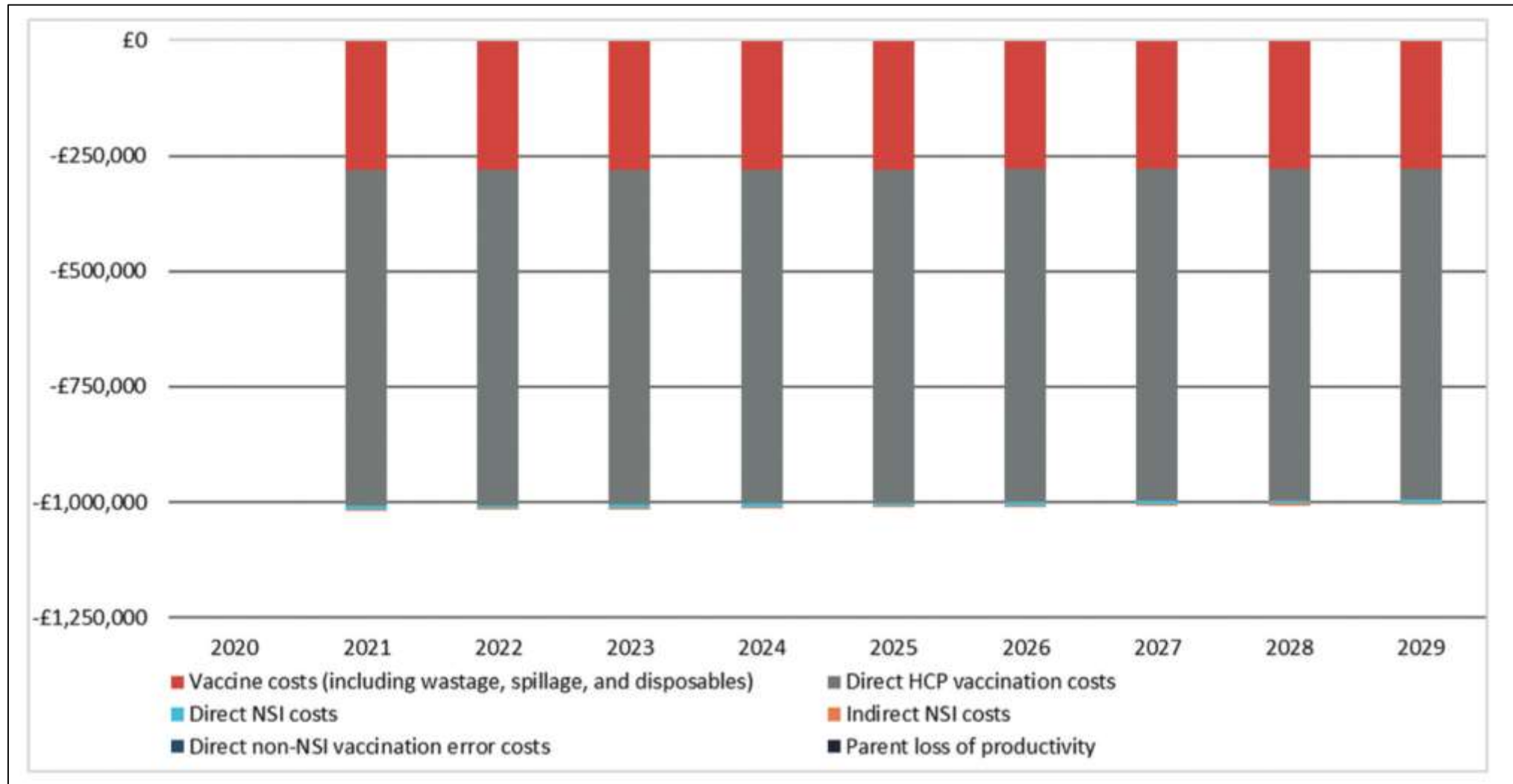


Persistance des anticorps anti-coquelucheux en âge pré-scolaire après la primo-vaccination et le rappel du vaccin hexavalent chez le nourrisson

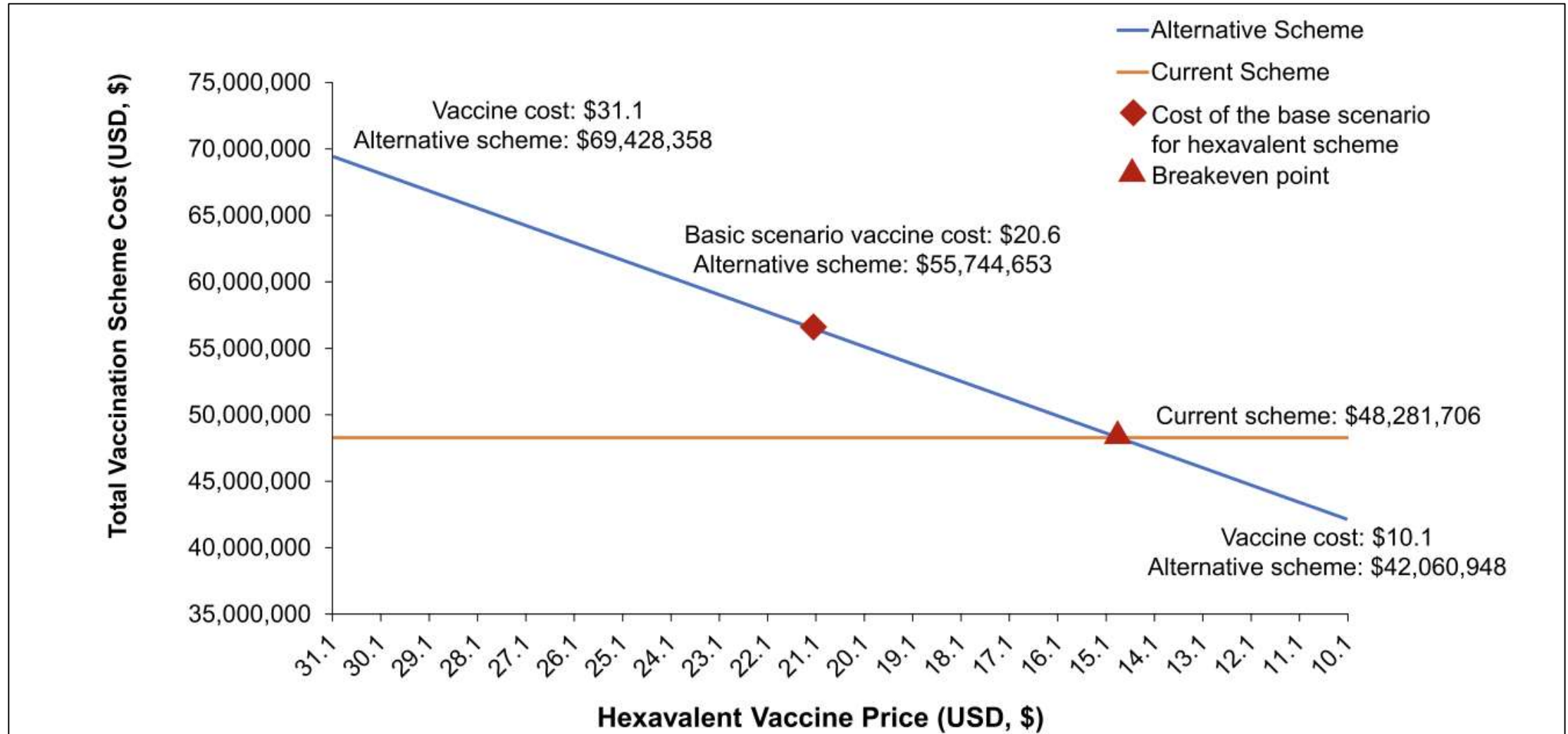


Antibody	Study	Primary/booster schedule	Primary/booster vaccine		Post-primary ^a	Pre-booster ^a	Post-booster ^a	3.5 years	4.5 years
(a) Anti-PT	Study 1	6, 10, 14 weeks/	DTaP-IPV-HB-PRP~T/	GMC	332 (304;362)	11.6 (9.88;13.6)	288 (260;318)	10.8 (9.17;12.7)	6.68 (5.43;8.21)
		15–18 months	DTaP-IPV-HB-PRP~T CombAct-Hib+ HB + OPV/	GMC	191 (147;249)	10.4 (8.03;13.6)	110 (88.7;137)	8.82 (7.34;10.6)	6.09 (5.02;7.39)
			CombAct-Hib+ OPV DTaP-IPV-HB-PRP~T/ DTaP-IPV-HB-PRP~T	GMC	288 (256;323)	12.0 (9.62;14.9)	235 (206;268)	7.09 (5.73;8.76)	4.27 (3.38;5.41)
	Study 2	2, 4, 6 months/	DTaP-IPV-HB-PRP~T/	GMC	102 (98.5;107)	7.43 (6.63;8.32)	154 (143;166)	4.75 (4.07;5.56)	3.16 (2.71;3.69)
		12–24 months	DTaP-IPV-HB-PRP~T DTaP-IPV-HB-PRP~T/ DTaP-HB-IPV//PRP~T DTaP-HB-IPV//PRP~T/ DTaP-IPV-HB-PRP~T	GMC	102 (98.5;107)	8.47 (7.52;9.56)	191 (178;206)	5.09 (4.32;5.98)	3.13 (2.67;3.68)
				GMC	98.9 (92.3;106)	7.41 (6.38;8.61)	140 (127;153)	4.62 (3.78;5.65)	3.06 (2.45;3.82)
(b) Anti-FHA	Study 1	6, 10, 14 weeks/	DTaP-IPV-HB-PRP~T/	GMC	207 (190;226)	30.5 (25.4;36.7)	570 (514;630)	68.4 (58.0;80.7)	46.3 (39.3;54.5)
		15–18 months	DTaP-IPV-HB-PRP~T CombAct-Hib+HB+OPV/ CombAct-Hib+OPV	GMC	37.4 (33.4;41.9)	5.43 (4.52;6.53)	211 (193;231)	17.0 (14.0;20.7)	14.1 (11.2;17.7)
			DTaP-IPV-HB-PRP~T/ DTaP-IPV-HB-PRP~T	GMC	188 (166;212)	25.1 (19.7;31.9)	472 (419;533)	60.4 (46.8;78.0)	33.3 (26.8;41.4)
	Study 2	2, 4, 6 months/	DTaP-IPV-HB-PRP~T/	GMC	3.56 (3.19;3.97)	0.482 (0.406;0.573)	42.4 (37.0;48.6)	26.1 (21.8;31.1)	33.8 (28.5;40.1)
		12–24 months	DTaP-IPV-HB-PRP~T DTaP-IPV-HB-PRP~T/ DTaP-HB-IPV//PRP~T DTaP-HB-IPV//PRP~T/ DTaP-IPV-HB-PRP~T	GMC	3.56 (3.19;3.97)	0.556 (0.472;0.656)	41.5 (36.6;47.0)	26.3 (22.2;31.1)	35.1 (29.2;42.1)
				GMC	2.24 (1.90;2.64)	0.455 (0.375;0.553)	56.5 (48.4;65.9)	19.9 (15.9;24.9)	27.3 (21.3;34.9)

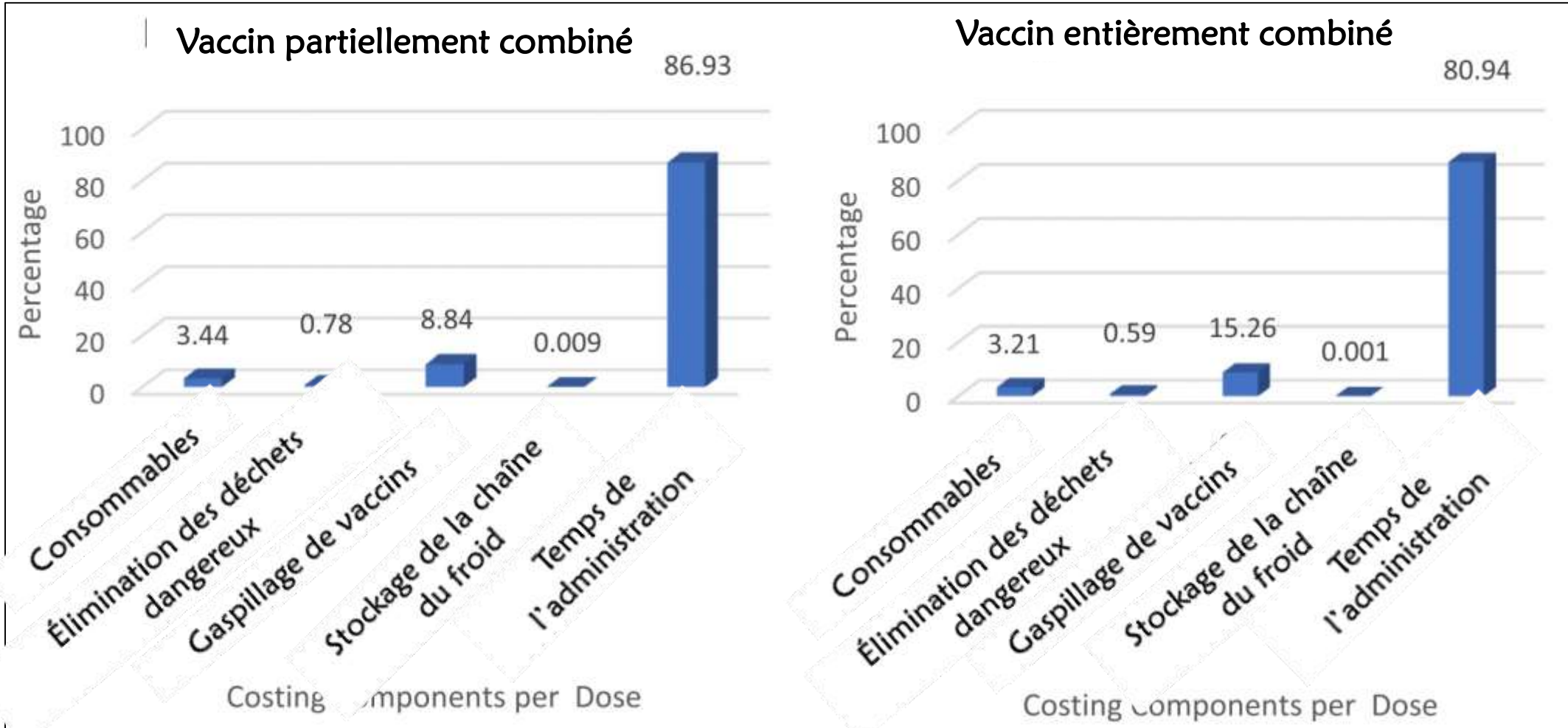
Analyse de l'impact budgétaire de l'introduction d'un vaccin hexavalent au Royaume-Uni



Évaluation économique de l'incorporation du vaccin hexavalent dans le cadre du programme national de vaccination du Pérou



Impact économique du passage du vaccin partiellement combiné «Pentavalent et hépatite B» au vaccin entièrement combiné «Hexavalent» dans le programme malaisien de vaccination

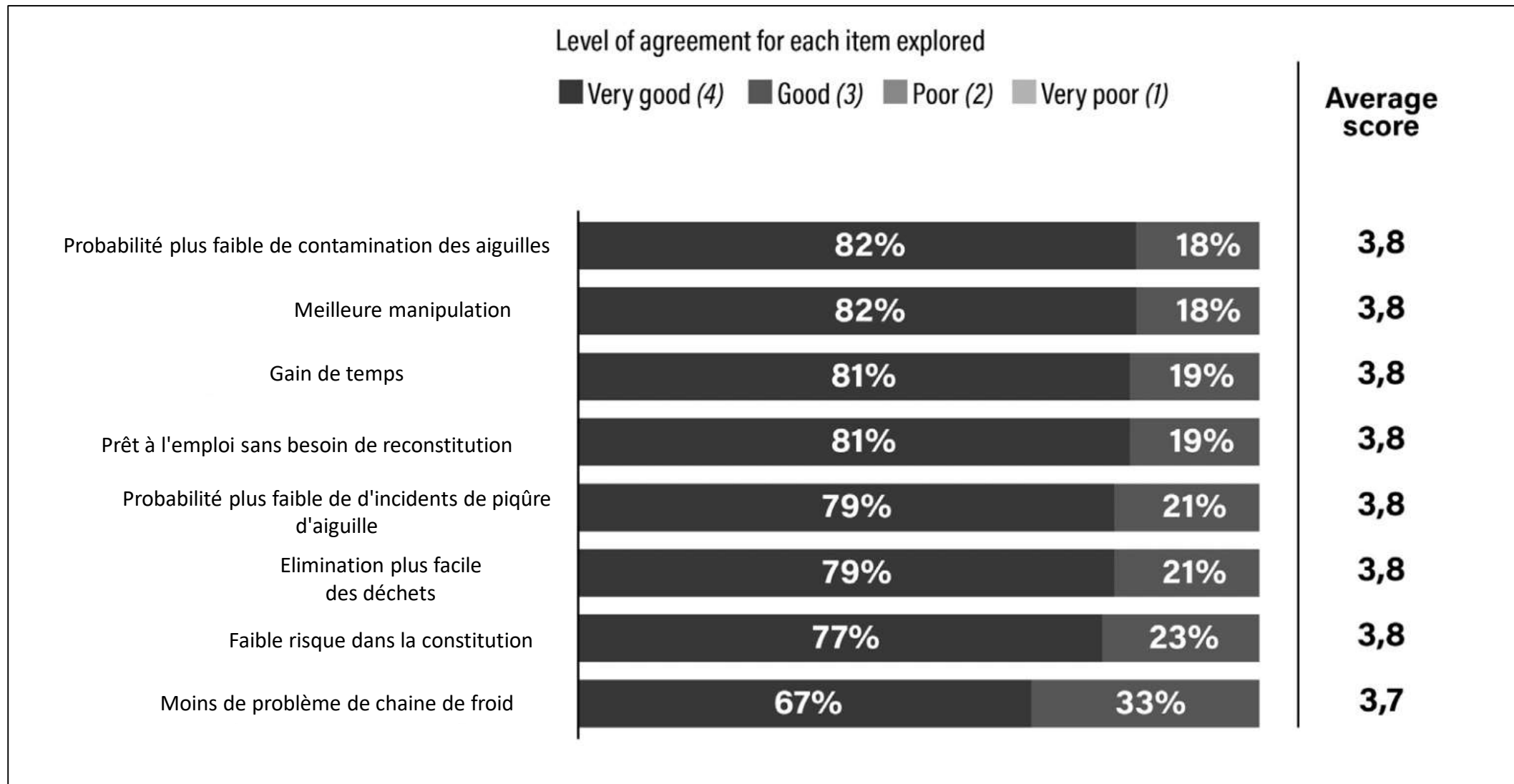



Valoriser le coût de l'amélioration de la primo-vaccination du chilien : une minimisation des coûts analyse d'un vaccin hexavalent



Variable	First dose	Second dose	Third dose	Fourth dose	Total
HCP visits, hospitalizations and healthcare system costs	788,905	740,377	674,001	664,723	2,868,006
Pocket expenses, private vaccine payment	548,645	548,645	548,645	548,645	2,194,580
Transportations costs for adverse events	46,080	40,182	21,006	20,749	128,016
Absenteeism for parents for adverse events	686,022	598,436	317,221	304,666	1,906,345
Administration time for additional vaccine	269,567	269,567	266,730	263,542	1,069,406
Distribution costs of additional vaccine	35,561	35,561	35,187	34,766	141,075
Programmatic errors due to simultaneous vaccination ^a	129,767	129,767	129,767	129,595	518,896
Cold chain costs for additional vaccine ^b	3120	3120	3120	3120	12,480
Total	2,507,667	2,365,655	1,995,667	1,969,806	8,838,805

Préférences des professionnels de la santé concernant les vaccins pédiatriques hexavalents : une enquête sur les attitudes et les attentes



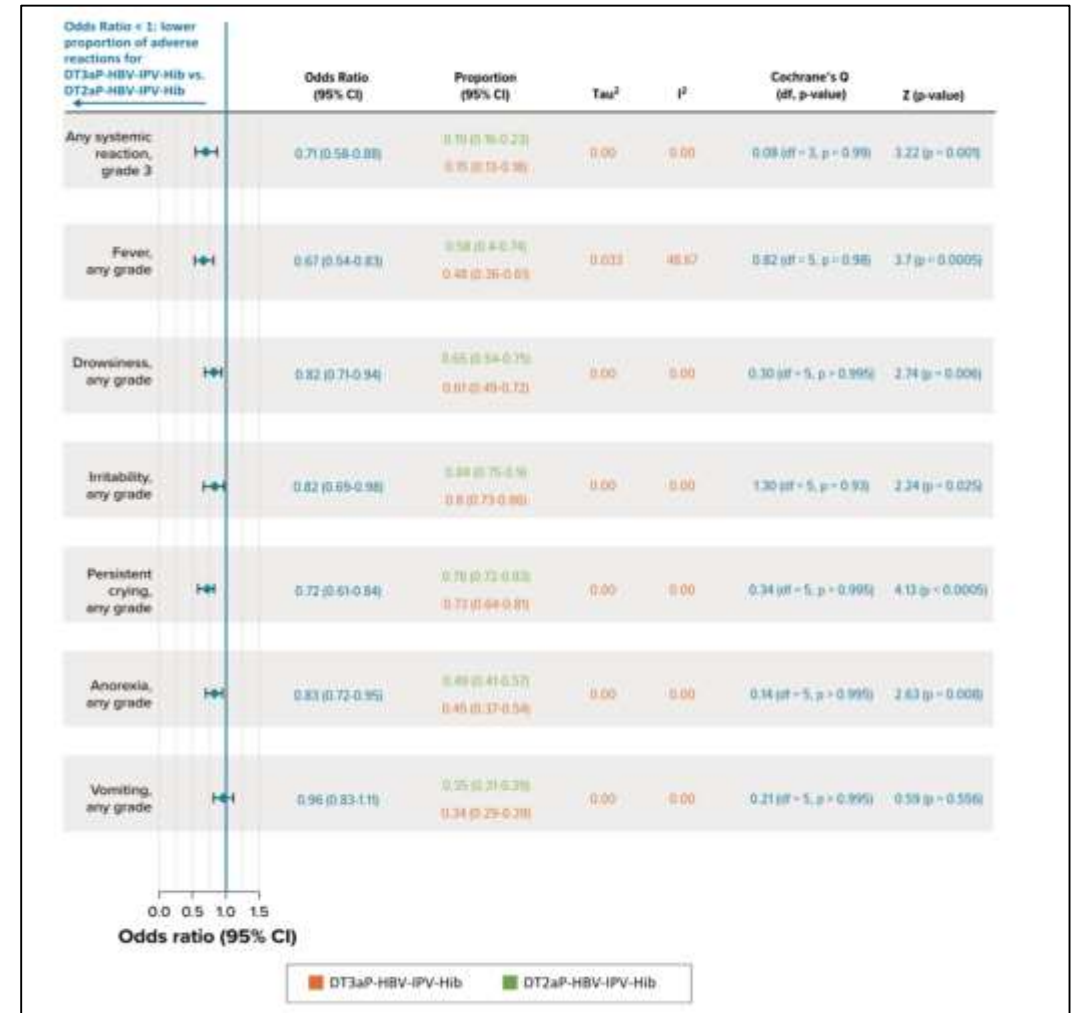
Vaccins hexavalents chez les nouveau-nés prématurés

Chiappini et al. Italian Journal of Pediatrics (2019) 45:145

Table 2 Comparison of indications and use of the three hexavalent vaccines (from Orsi et al., 2018 [7], modified)

	Infanrix Hexa® [11]	Hexyon® [12]	Vaxelis® [13]
Hib PRP	10 µg conjugated to tetanus toxoid	12 µg conjugated to tetanus toxoid	3 µg conjugated to membrane protein meningococcus (OMP)
Pertussis PT	PT 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	PT 25 µg FHA 25 µg	Pertussis PT 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg PT 25 µg FHA 25 µg PT 20 µg FHA 20 µg PRN3 µg FIM type 2.3: 5 µg
Diphtheric toxoid	Not less than 30 IU * average value	Not less than 20 IU * lower limit 95% CI	Not less than 20 IU * lower limit 95% CI
Tetanus toxoid	Not less than 40 IU	Not less than 40 IU	Not less than 40 IU
IPV polio	Inactivated virus Types 1, 2, 3	Inactivated virus Types 1, 2, 3	Inactivated virus Types 1, 2, 3
Hepatitis B HBsAg produced in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Hansenula polymorpha</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Ready to use	No	Yes	Yes
Co-administration with other vaccines included in the national schedule	Yes	Yes	Yes
Minimum age	Yes	Yes	Yes
Minimum age	Not specified	6 weeks	6 weeks
Antibody persistence studies	Yes	Yes	Yes
Effectiveness data	Yes	Yes	Not available

Vaccins hexavalents chez les nourrissons : revue systématique de la littérature et méta-analyse des effets indésirables locaux et systémiques



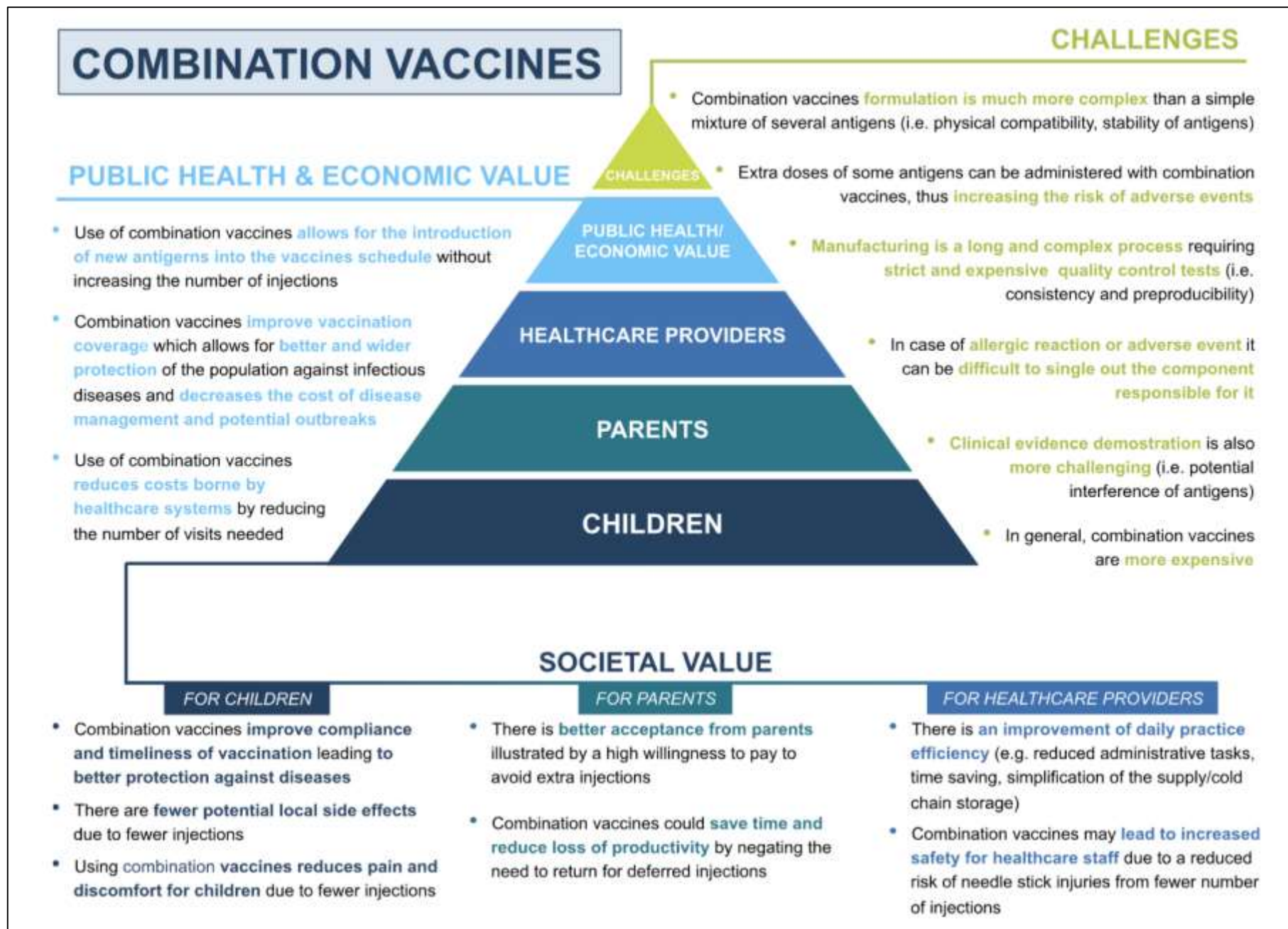
Immunogénicité et sécurité des vaccinations primaires et de rappel d'un vaccin hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP-T entièrement liquide chez les nourrissons et les tout-petits en bonne santé



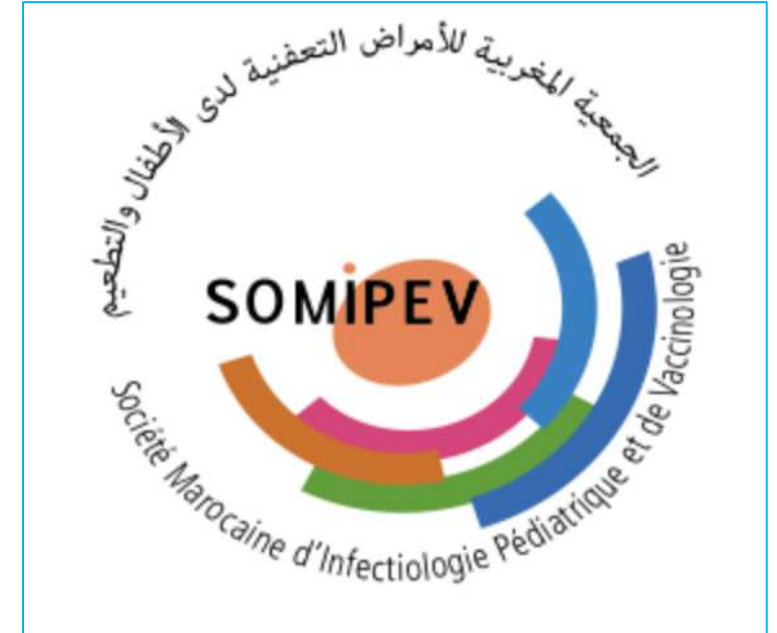
Adverse reaction	Grade	Primary		Booster	
		DTaP-IPV-HB-PRP-T	DTaP-HB-IPV//PRP-T	DTaP-IPV-HB-PRP-T	DTaP-HB-IPV//PRP-T
Any injection site reaction	Any*	83.0 (77.9;87.3)	82.0 (76.8;86.5)	68.5 (62.2;74.4)	68.7 (62.3;74.7)
	Grade 3*	10.2 (6.8;14.5)	9.2 (6.0;13.4)	8.5 (5.3;12.8)	10.1 (6.5;14.8)
Pain†	Any	63.8 (57.7;69.6)	62.1 (55.9;68.0)	51.1 (44.5;57.6)	53.7 (47.0;60.4)
Erythema†	Any	55.1 (48.9;61.2)	48.3 (42.1;54.5)	41.3 (34.9;47.9)	44.9 (38.3;51.7)
Swelling†	Any	42.6 (36.6;48.8)	38.3 (32.4;44.5)	23.1 (17.8;29.0)	27.8 (22.0; 34.1)
Extensive swelling of vaccinated limb†	Any	NA	NA	0.0 (0.0;1.6)	0.0 (0.0;2.4)
Any systemic reaction*	Any	97.0 (94.1;98.7)	95.8 (92.6;97.9)	80.4 (74.8;85.3)	78.9 (73.0;84.0)
	Grade 3	17.7 (13.3;22.9)	13.4 (9.5;18.2)	8.9 (5.6;13.3)	7.0 (4.1;11.2)
Fever	Any	72.8 (67.0;78.1)	56.7 (50.5;62.8)	50.2 (43.6;56.8)	43.6 (37.1;50.3)
Vomiting	Any	35.5 (29.7;41.6)	27.6 (22.3;33.4)	8.5 (5.3;12.8)	7.0 (4.1;11.2)
Crying	Any	76.6 (71.0;81.6)	74.3 (68.6;79.5)	45.5 (39.0;52.1)	41.4 (34.9;48.1)
Somnolence	Any	73.6 (67.8;78.8)	70.1 (64.2;75.6)	48.5 (42.0;55.1)	44.5 (37.9;51.2)
Anorexia	Any	55.8 (49.6;61.9)	48.7 (42.4;54.9)	38.7 (32.5;45.3)	32.6 (26.5;39.1)
Irritability	Any	78.9 (73.5;83.6)	75.9 (70.2;80.9)	60.4 (53.9;66.7)	56.8 (50.1;63.4)

De nouvelles perspectives pour les vaccins hexavalents

Vaccine 36 (2018) 5485–5494



**En pratique, interchangeabilité des
hexavalents ?**



Site : <http://www.somipev.ma>
Contact : mbouskraoui@gmail.com