

## AVIS

### relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent Hexyon® destiné à la primo-vaccination et à la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b

20 février 2015

Le vaccin Hexyon® (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 17 avril 2013 pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* b (Hib) chez le nourrisson à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois. Le vaccin Hexyon® est présenté sous une forme liquide injectable de 0,5 ml, prête à l'emploi.

Le schéma recommandé par cette AMM comportait une primo-vaccination à trois doses de 0,5 ml espacées d'au moins 4 semaines suivies d'un rappel administré de préférence au cours de la deuxième année de vie, au moins 6 mois après la dernière dose de primo-vaccination. Depuis, un avis positif du CHMP de l'EMA (*Committee for Human Medical Product* de l'Agence européenne des médicaments) pour une extension d'AMM pour un schéma à deux doses suivi d'un rappel a été donné à partir d'une étude complémentaire.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est de ce fait autosaisi pour examiner les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre du calendrier vaccinal français du nourrisson.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le vaccin Hexyon® a fait l'objet de douze études d'immunogénicité et de tolérance évaluant plusieurs schémas à trois doses qui ont été versées au dossier initial d'AMM (schémas classiques du nourrisson de type 2, 4, 6 mois, 2, 3, 4 mois et 6, 10, 14 semaines suivis d'un rappel à 15-18 mois ou 16-19 mois). Trois études ont permis de comparer le vaccin Hexyon® au vaccin Infanrix Hexa®. La co-administration a été également évaluée avec les vaccins pneumococcique conjugué (Prevenar-7® - Pfizer Holding France), rotavirus (Rotarix® - GlaxoSmithKline) pour la primo-vaccination et avec le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (Trimovax® - Pasteur Vaccins) + vaccin varicelle (Varilrix® - GlaxoSmithKline) pour le rappel. L'immunogénicité du vaccin Hexyon® peut être considérée, pour la totalité des antigènes du vaccin, comme similaire à celle obtenue avec le vaccin Infanrix Hexa®, tant en primo-vaccination qu'au rappel ainsi qu'en co-administration avec les différents vaccins évalués.

Une étude d'immunogénicité a été réalisée avec le schéma réduit 3, 5, 11-12 mois. Cette étude montre la non-infériorité du vaccin Hexyon® vis-à-vis du vaccin Infanrix Hexa® pour la totalité des antigènes vaccinaux. Cette étude a comporté la co-administration avec le vaccin Prevenar 13®.

Le profil de tolérance du vaccin Hexyon® est considéré comme acceptable et proche de celui observé avec le vaccin Infanrix Hexa® pour les différents schémas vaccinaux proposés dans l'AMM.

Les conclusions du CHMP sont que le schéma vaccinal du vaccin Hexyon® comporte deux doses espacées d'au moins huit semaines ou trois doses espacées d'au moins quatre semaines administrées selon un schéma conforme aux recommandations officielles. Une dose de rappel (comportant la valence *Haemophilus*) doit être administrée au moins six mois après la dernière dose de primo-vaccination.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité des vaccins Hexyon® et Infanrix Hexa® en primo-vaccination et lors du rappel. Toutefois, le libellé d'AMM indique que le vaccin « Hexyon® peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent DTPCa/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. » (extrait RCP) [1].

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin Hexyon® peut être utilisé pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas actuels figurant au calendrier vaccinal français en vigueur.

*Le CTV a tenu séance le 12 février 2015 : 17 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 17 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 20 février 2015 : 7 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 7 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Référence

[1] HEXYON®. Résumé des caractéristiques du produit. Community register of medicinal products for human use. Decision (2013)2303 of 17/04/2013

Disponible sur [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx\\_125771\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx_125771_fr.pdf) (consulté le 10/02/2015).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 20 février 2015

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

# 2.1 Coqueluche

## Recommandations générales

**La primovaccination (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire chez l'enfant depuis le 1<sup>er</sup> 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 diptéria-tétanos-coqueluche-poliomérite (DTCaPolio<sup>2</sup>)**.

Le **rappel entre 11 et 13 ans** est pratiqué avec le troisième rappel diptéria, tétanos et poliomérite, avec un **vaccin à doses réduites d'anatoxine diptérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio<sup>3</sup>)**. Toutefois, les enfants n'ayant pas reçu de rappel coquelucheux 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 diptéria-tétanos-poliomérite fixé à l'âge de **25 ans** (cf. chapitre 2.2). 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 coquelucheuse 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 enceinte<sup>4</sup> 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 concerter 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 coquelucheuse antérieure remonte à 10 ans ou plus<sup>5</sup>** ;
- 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\*).

## Recommandations pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques :

Rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.

<sup>2</sup> Vaccin DTCaPolio : vaccin combiné diptéria, tétanos, poliomérite et coqueluche à dose complète d'anatoxine diptérique (D) et d'antigènes coquelucheux (Ca).

<sup>3</sup> Vaccin dTcaPolio : vaccin combiné diptéria, tétanos, poliomérite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diptérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

<sup>4</sup> Ce vaccin n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse.

<sup>5</sup> 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 vaccins coquelucheux chez l'adulte, et en l'absence de vaccins coquelucheux non combinés, les rappels itératifs ne sont pas recommandés à des intervalles de moins de 10 ans.

\* le tableau est consultable dans la version complète du calendrier vaccinal disponible à l'adresse suivante : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

## 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 coqueluche<sup>6</sup>, 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...)<sup>7</sup>.

### 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 baby-sitting** ;

selon les **modalités suivantes** :

- les personnes concernées, **non antérieurement vaccinées** contre la coqueluche **ou n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux 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\*) ;
- 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 coquelucheux à l'âge adulte**, le recalage sur le calendrier en cours se fera suivant les recommandations introduites en 2013 (cf. tableaux 4.7\*).

L'immunité coquelucheuse 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 dTcaPolio<sup>8</sup>.
- 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\*).

**Adaptation de la stratégie vaccinale en situation de pénurie de vaccins à valence coqueluche, voir 3.1**

<sup>6</sup> Rapport du 10 juillet 2014 relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=461>

<sup>7</sup> L'instruction N° DGS/RI1/2014/310 du 7 novembre 2014 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche, en reprend les éléments-clefs : [www.sante.gouv.fr/coqueluche.html](http://www.sante.gouv.fr/coqueluche.html)

<sup>8</sup> Vaccin DTCaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche à dose complète d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux. Vaccin dTcaPolio: vaccin combiné avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coqueluches (ca).

\* le tableau est consultable dans la version complète du calendrier vaccinal disponible à l'adresse suivante : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

## 2.2 Diphtérie, tétanos, poliomyélite

### Recommandations générales

La primovaccination (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire chez tous les enfants<sup>9</sup>.

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 diptérique à concentration normale, (**DTCaPolio**), **puis, entre 11 et 13 ans**, avec un vaccin combiné contenant des doses réduites d'anatoxine diptérique et d'antigènes coqueluchéens (dTcaPolio).

**L'ensemble des rappels à l'âge de 6 ans et de 11-13 ans contre la diphtérie, le tétanos, 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 diptérique 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) (cf. chapitre 2.1).

### En milieu professionnel

**Les rappels sont effectués aux mêmes âges fixes (25 ans, 45 ans et, en fonction de la poursuite des activités professionnelle, 65 ans),** avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diptérique (dTPolio).

Ces vaccinations sont obligatoires pour certains professionnels notamment les professionnels de santé<sup>10</sup>.

Nota : pour les professionnels de santé et de la petite enfance, les rappels comportent la valence coqueluchéuse (vaccin dTcaPolio), (cf. chapitre 2.1).

### Prévention du tétanos 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\**.

<sup>9</sup> la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est la seule exigible en collectivité pour les enfants nés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2018.

<sup>10</sup> 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.

\* le tableau est consultable dans la version complète du calendrier vaccinal disponible à l'adresse suivante : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

## 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 coquelucheux 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\*).

**Adaptation de la stratégie vaccinale en situation de pénurie de vaccins à valence coqueluche, voir 3.1**

**Hexyon** suspension injectable en seringue pré-remplie. Hexyon suspension injectable. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADN), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 1 dose<sup>1</sup> (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI<sup>2</sup>, Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI<sup>2</sup>, Antigènes de *Bordetella pertussis* : Anatoxine pertussique : 25 µg, Hémagglutinine filamentuse : 25 µg, Virus poliomyélitique (inactivé)<sup>3</sup> : Type 1 (Mahoney) : 40 Unités d'antigène D<sup>4</sup>, Type 2 (MEF-1) : 8 Unités d'antigène D<sup>4</sup>, Type 3 (Saukett) : 32 Unités d'antigène D<sup>4</sup>, Antigène de surface de l'hépatite B<sup>5</sup> : 10 µg, Polyside d'*Haemophilus influenzae* type b : 12 µg (Phosphate de Polyribosyl Ribitol), conjugué à la protéine tétanique : 22-36 µg. <sup>1</sup>Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al<sup>3+</sup>), <sup>2</sup>Limite inférieure de confiance (p= 0,95), <sup>3</sup>Produit sur cellules Vero, <sup>4</sup>Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée, <sup>5</sup>Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant. Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisées au cours du procédé de fabrication (voir rubrique «Contre-indications»). **Excipients** : Phosphate disodique, Phosphate monopotassique, Trométamol, Saccharose, Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, Eau ppi. Pour l'adsorbant : voir rubrique «Composition qualitative et quantitative». **FORME PHARMACEUTIQUE** : Suspension injectable. Hexyon est une suspension blanchâtre, trouble. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Hexyon (D-T-Polio-Ca-Hib/HepB) est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanisme, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles. **Posologie et méthode d'administration** : **Posologie** : **Primo-vaccination** : La primo-vaccination comporte 2 doses (en respectant un intervalle d'au moins 8 semaines) ou 3 doses (en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque dose) conformément aux recommandations officielles. Tous les calendriers vaccinaux, y compris le Programme Élargi de Vaccination (PEV) de l'OMS à 6, 10, 14 semaines peuvent être utilisés, que l'enfant ait ou non reçu une dose de vaccin de l'hépatite B à la naissance. Si une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, Hexyon peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de 6 semaines. Si une 2<sup>ème</sup> dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé. Lorsqu'une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, le schéma séquentiel hexavalent/pentavalent/ hexavalent avec Hexyon et un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être utilisé pour la primo-vaccination chez le nourrisson conformément aux recommandations officielles. **Rappel** : Après une primo-vaccination en 2 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée. Après une primo-vaccination en 3 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée. Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 mois après la dernière dose de primo-vaccination et conformément aux recommandations officielles. Au minimum, une dose de vaccin Hib doit être administrée. Par ailleurs : En l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, il est nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel. Après un schéma à 3 doses avec Hexyon tel que recommandé dans le cadre du PEV de l'OMS (6, 10, 14 semaines) et en l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B doit être administrée. Au minimum, une dose de rappel de vaccin poliomyélitique doit être administrée. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel. Lorsqu'un vaccin de l'hépatite B est administré à la naissance, après une primo-vaccination en 3 doses, Hexyon ou un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être administré comme rappel. Hexyon peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. **Autre population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité d'Hexyon chez les nourrissons de moins de 6 semaines n'ont pas été établies. Il n'y a pas de donnée disponible. Il n'y a pas de donnée disponible chez les enfants plus âgés (voir rubriques «Effets indésirables» et «Propriétés pharmacodynamiques»). **Mode d'administration** : Hexyon doit être administré par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont de préférence la partie antérolatérale du haut de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois). Pour les instructions concernant la manipulation, voir la rubrique «Précautions particulières d'élimination et manipulation». **Contre-indications** : Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration d'Hexyon. Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique «Excipients», à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou hypersensibilité suite à une précédente administration d'Hexyon ou d'un vaccin contenant les mêmes composants. La vaccination par Hexyon est contre-indiquée chez une personne ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin coquelucheux (vaccins coquelucheux à germes entiers ou acellulaires). Dans ce cas, la vaccination contre la coqueluche doit être interrompue et le schéma de vaccination doit être poursuivi avec des vaccins diphtérique, tétanique, hépatite B, poliomyélite et Hib. Le vaccin coquelucheux ne doit pas être administré chez les sujets présentant des troubles neurologiques non contrôlés ou une épilepsie non contrôlée avant qu'un traitement n'ait été mis en place, que l'état du patient n'ait été stabilisé et que le bénéfice ne soit clairement supérieur au risque. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Hexyon ne protège pas contre les maladies causées par des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le virus de la poliomyélite ou *Haemophilus influenzae* type b. La vaccination pourra cependant protéger contre l'hépatite D (causée par l'agent delta), qui ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B. Hexyon ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telle que l'hépatite A, l'hépatite C ou l'hépatite E, ou par d'autres agents pathogènes du foie. Du fait de la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que l'infection non diagnostiquée soit présente au moment de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B. Hexyon ne protège pas contre les maladies infectieuses dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae* ou contre les méningites d'autres origines. **Avant vaccination** : La vaccination doit être différée chez les personnes présentant une maladie fébrile ou une infection aiguë modérée à sévère. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report de la vaccination. La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (en particulier les vaccinations précédentes et les réactions indésirables éventuelles). L'administration du vaccin Hexyon doit être envisagée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents de réaction grave ou sévère survenus dans les 48 heures suivant l'injection d'un vaccin contenant des composants similaires. Avant l'injection de tout produit biologique, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour la prévention des réactions allergiques ou autres. Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin. Si l'un des événements suivants est survenu après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée : • Fièvre > 40°C dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ; • Collapsus ou état évitant un état de choc (épisode d'hypotonie- hyporéactivité) dans les 48 heures suivant la vaccination ; • Pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée ≥ 3 heures, dans les 48 heures suivant la vaccination ; • Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours suivant la vaccination. Dans certaines circonstances (telles qu'une incidence élevée de coqueluche) les bénéfices potentiels l'emportent sur de possibles risques. Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsion ou de syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation d'Hexyon. Les personnes vaccinées ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillées avec attention, de tels événements indésirables pouvant survenir dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination. Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination, comme par exemple que le schéma de primo-vaccination ait été ou non entièrement réalisé. La vaccination est habituellement justifiée chez les personnes pour lesquelles le schéma de primo-vaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de 3 doses administrées). L'immunogénicité du vaccin peut être réduite par un traitement immunosupresseur ou un état d'immunodéficience. Il est recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des personnes présentant une immunodéficience chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée. **Populations particulières** : Il n'y a pas de donnée disponible chez les prématués. Une réponse immunitaire plus faible peut cependant être observée et le niveau de protection clinique n'est pas connu. Les réponses immunitaires au vaccin n'ont pas été étudiées dans un contexte de polymorphisme génétique. Chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, une réponse diminuée à la vaccination contre l'hépatite B est observée. L'administration de doses supplémentaires de vaccin de l'hépatite B doit être envisagée en fonction du taux d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-HBs). **Précautions d'emploi** : Ne pas administrer par voie

intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée. Comme tout vaccin injectable, ce vaccin doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, en raison du risque de saignement pouvant survenir lors de l'administration intramusculaire. Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primo-vaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. **Interférence avec les tests de laboratoire** : Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polyosidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire durant 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Les données sur l'administration concomitante d'Hexyon avec un vaccin pneumococcique polyosidique conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Les données sur l'administration concomitante d'une dose de rappel d'Hexyon avec des vaccins rougeole-oreillons-rubéole n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Il peut y avoir une interférence cliniquement significative entre la réponse en anticorps d'Hexyon et celle d'un vaccin contre la varicelle. Ces vaccins ne doivent donc pas être administrés en même temps. Les données sur l'administration concomitante de vaccins rotavirus n'ont montré aucune interférence cliniquement significative concernant la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Les données sur l'administration concomitante d'Hexyon avec un vaccin méningococcique C conjugué ou un vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Si une administration avec un autre vaccin est envisagée, la vaccination devra être réalisée à des sites d'injection séparés. Hexyon ne doit pas être mélangé à aucun autre vaccin ou autre médicament administré par voie parentérale. Aucune interaction cliniquement significative avec d'autres traitements ou produits biologiques n'a été rapportée à l'exception des traitements immunsupresseurs (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). **Interférence avec les tests de laboratoire** : voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi». **Fécondité, grossesse et allaitement** : Sans objet. Le vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Sans objet. **Effets indésirables** : *a- Résumé du profil de tolérance* : Au cours des études cliniques conduites chez des personnes ayant reçu Hexyon, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient la douleur au site d'injection, l'irritabilité, les pleurs et l'erythème au site d'injection. Une réactogénicité sollicitée légèrement supérieure a été observée après la 1<sup>ère</sup> dose, par rapport aux doses suivantes. La tolérance d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques. *b- Liste tabulée des effets indésirables* : La convention suivante est utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1 000, < 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10 000, < 1/1 000$ ), Très rare ( $< 1/10 000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
	Rare	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie (diminution de l'appétit)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Pleurs, somnolence
	Fréquent	Pleurs anormaux (pleurs prolongés)
	Rare	Convulsions avec ou sans fièvre*
Affections gastro-intestinales	Très rare	Réactions hypotoniques ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH)
	Très fréquent	Vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, irritabilité, fièvre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
	Fréquent	Induration au site d'injection
	Peu fréquent	Nodule au site d'injection, fièvre ( $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ )
	Rare	Œdème étendu du membre†

\* Effets indésirables rapportés spontanément

† Voir rubrique c.

*c- Description d'effets indésirables sélectionnés* : (Œdème étendu du membre : de larges réactions au site d'injection ( $> 50$  mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes ont été rapportées chez l'enfant. Ces réactions apparaissent dans les 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coqueluche-accelulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> dose. *d- Événements indésirables potentiels* : c'est-à-dire qui ont été rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants d'Hexyon, mais pas directement avec Hexyon. • *Affections du système nerveux* : Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial ont été rapportés après l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique. Neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique, démyélinisation du système nerveux central (sclérose en plaques) ont été rapportées après administration d'un vaccin hépatite B. Encéphalopathie/encéphalite. • *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). • *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Ces réactions surviennent principalement après la primo-vaccination, dans les premières heures suivant la vaccination. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs sévères. Ces réactions disparaissent spontanément dans les 24 heures sans séquelle. *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 [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

**PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins bactériens et vitaux combinés, code ATC : J07CA09. L'immunogénicité d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus pour chacune des valences :

**Tableau 1 : Taux de séroprotection/séroconversion\* un mois après primo-vaccination avec 2 ou 3 doses d'Hexyon**

Seuils d'anticorps N=249** %	Deux doses		Trois doses		
	3-5 Mois	6-10-14 Semaines	2-3-4 Mois	2-4-6 Mois	
	N=123 à 220†	N=322††	N=934 à 1270‡	N=934 à 1270‡	
	%	%	%	%	
Anti-diphétique ( $\geq 0,01$ UI/ml)	99,6	97,6	99,7	97,1	
Anti-tétanique ( $\geq 0,01$ UI/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-PT (Séroconversion <sup>‡‡</sup> ) (Réponse vaccinale <sup>§</sup> )	93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7	
Anti-FHA (Séroconversion <sup>‡‡</sup> ) (Réponse vaccinale <sup>§</sup> )	92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9	
Anti-HBs ( $\geq 10$ mUI/ml)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	/	99,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio de type 1 ( $\geq 8$ (1/dilution))	90,8	100,0	99,4	99,9	
Anti-Polio de type 2 ( $\geq 8$ (1/dilution))	95,0	98,5	100,0	100,0	
Anti-Polio de type 3 ( $\geq 8$ (1/dilution))	96,7	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP ( $\geq 0,15$ µ g/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0	

\* Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés. N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole).

\*\* 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède). † 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).

†† 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande). ‡ 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Argentine, Mexique, Pérou) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie). ‡‡ Séroconversion : augmentation par un facteur  $\geq 4$  comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1).

§ Réponse vaccinale : Si la concentration en anticorps avant la vaccination était  $< 8$  UЕ/ml, alors la concentration en anticorps après vaccination devait être  $\geq 8$  UЕ/ml.

Si la concentration en anticorps après vaccination devait être  $\geq$  au taux avant immunisation.

Tableau 2 : Taux de séroprotection/séroconversion\*1 mois après la vaccination de rappel avec Hexyon

Seuils d'anticorps	Rappel à 11-12 mois après un schéma de primo-vaccination en 2 doses		Rappel au cours de la deuxième année de vie après un schéma de primo-vaccination en trois doses		
	3-5 Mois	6-10-14 Semaines	2-3-4 Mois	2-4-6 Mois	
	N=249**	N=204†	N=178††	N=177 à 396‡	
	%	%	%	%	
Anti-diphétique ( $\geq 0,1$ UI/ml)	100,0	100,0	100,0	97,2	
Anti-tétanique ( $\geq 0,1$ UI/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-PT (Séroconversion <sup>‡‡</sup> ) (Réponse vaccinale <sup>§</sup> )	94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0	
Anti-FHA (Séroconversion <sup>‡‡</sup> ) (Réponse vaccinale <sup>§</sup> )	97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0	
Anti-HBs ( $\geq 10$ mUI/ml)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	/	100,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio de type 1 ( $\geq 8$ (1/dilution))	100,0	100,0	98,9	100,0	
Anti-Polio de type 2 ( $\geq 8$ (1/dilution))	100,0	100,0	100,0	100,0	
Anti-Polio de type 3 ( $\geq 8$ (1/dilution))	99,6	100,0	100,0	100,0	
Anti-PRP ( $\geq 1,0$ µ g/ml)	93,5	98,5	98,9	98,3	

\* Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés. N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole).

\*\* 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède). † 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).

†† 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande). ‡ 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Mexique) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie). ‡‡ Séroconversion : augmentation par un facteur  $\geq 4$  comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1). § Réponse vaccinale : Si la concentration en anticorps avant la vaccination (pré-dose 1) était  $< 8$  UЕ/ml, alors la concentration en anticorps après rappel devait être  $\geq 8$  UЕ/ml. Sinon, la concentration en anticorps après rappel devait être  $\geq$  celle avant vaccination (pré-dose 1).

Réponses immunitaires aux antigènes Hib et pertussiques après 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois : Les réponses immunitaires aux antigènes Hib (PRP) et pertussiques (PT et FHA) ont été évaluées après 2 doses au sein d'un sous-groupe de sujets ayant reçu Hexyon (N=148) à 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA 1 mois après 2 doses administrées à 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées 1 mois après 2 doses de primo-vaccination administrées à 3

et 5 mois : des titres anti-PRP  $\geq 0,15\text{ }\mu\text{g/ml}$  ont été observés chez 73,0 % des sujets, une réponse vaccinale anti-PT chez 97,9 % des sujets et une réponse vaccinale anti-FHA chez 98,6 % des sujets. **Persistance de la réponse immunitaire** : Les études de persistance à long terme des anticorps induits par le vaccin après différents schémas de primo-vaccination chez le nourrisson, avec ou sans vaccination hépatite B à la naissance, ont démontré le maintien de niveaux d'anticorps au-dessus des niveaux ou seuils reconnus comme protecteurs pour les antigènes du vaccin (voir Tableau 3). Par ailleurs, il a été démontré que l'immunité contre l'hépatite B persistait jusqu'à l'âge de 9 ans chez des enfants ayant reçu une primo-vaccination consistant en une dose d'hépatite B à la naissance suivie de 3 doses d'Hexyon à l'âge de 2, 4, et 6 mois et pas de rappel : 49,3% des enfants vaccinés avaient des titres d'anticorps  $\geq 10\text{ mU/ml}$  et la moyenne géométrique des titres était de 13,3 (95% IC : 8,82 – 20,0) mU/ml. La mémoire immunitaire contre l'hépatite B a été démontrée par la présence d'une réponse anamnestique lors de l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin hépatite B à l'âge de 9 ans chez 93% des vaccinés, avec une moyenne géométrique des titres de 3692 (95% IC : 1886 – 7225) mU/ml après la vaccination.

Tableau 3 : Taux de séroprotection à l'âge de 4,5 ans après la vaccination avec Hexyon

Seuils d'anticorps	Primo-vaccination à 6-10-14 semaines et rappel à 15-18 mois		Primo-vaccination à 2-4-6 mois et rappel à 12-24 mois
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	Avec vaccination hépatite B à la naissance	Avec vaccination hépatite B à la naissance
	N=173 <sup>a</sup>	N=103 <sup>b</sup>	N=220 <sup>c</sup>
	%	%	%
Anti-diphétique ( $\geq 0,01\text{ UI/ml}$ )	98,2	97	100
( $\geq 0,1\text{ UI/ml}$ )	75,3	64,4	57,2
Anti-tétanique ( $\geq 0,01\text{ UI/ml}$ )	100	100	100
( $\geq 0,1\text{ UI/ml}$ )	89,5	82,8	80,8
Anti-PT <sup>d</sup> ( $\geq 8\text{ UE/ml}$ )	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA <sup>e</sup> ( $\geq 8\text{ UE/ml}$ )	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs ( $\geq 10\text{ mU/ml}$ )	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio type 1 ( $\geq 8\text{ (1/dilution)}$ )	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	99,5
Anti-Polio type 2 ( $\geq 8\text{ (1/dilution)}$ )	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-Polio type 3 ( $\geq 8\text{ (1/dilution)}$ )	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-PRP ( $\geq 0,15\text{ }\mu\text{g/ml}$ )	98,8	100	100

N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole)

a : Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés b : 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud)

c : 2, 4, 6 mois avec vaccination hépatite B à la naissance (Colombie)

d : En raison de Journées Nationales de Vaccination contre la Polio avec le Vaccin Polio Oral dans le pays, les résultats Polio n'ont pas été analysés.

e : 8 UE/ml correspond à 4 LDQ (Limite Inférieure De Quantification de l'essai immuno-enzymatique ELISA)

La valeur de la LDQ pour anti-PT et anti-FHA est de 2 UE/ml

**Efficacité vaccinale et efficacité sur le terrain contre la coqueluche** L'efficacité vaccinale des antigènes coqueluchéens acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon contre la forme la plus sévère de coqueluche caractéristique telle que définie par l'OMS ( $\geq 21$  jours de toux paroxystique), est documentée dans une étude randomisée en double aveugle conduite chez des nourrissons ayant reçu une primo-vaccination en 3 doses avec un vaccin DTCa dans un pays hautement endémique (le Sénégal). Cette étude a mis en évidence la nécessité d'une dose de rappel chez le jeune enfant. La capacité des antigènes coqueluchéens acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon à diminuer à long terme l'incidence de la coqueluche et à contrôler la maladie a été démontrée dans le cadre d'une étude nationale de surveillance des cas de coqueluche menée en Suède avec le vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib administré selon un schéma 3, 5, 12 mois. Les résultats à long terme ont démontré une réduction spectaculaire de l'incidence de la coqueluche après la 2<sup>ème</sup> dose quel que soit le vaccin utilisé. **Efficacité sur le terrain contre les infections invasives à Hib** : L'efficacité sur le terrain des vaccins combinés DTCa et Hib (pentavalents et hexavalents, dont les vaccins contenant l'antigène Hib d'Hexyon) contre les infections invasives à Hib a été démontrée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne (suivi de plus de 5 ans). L'efficacité vaccinale était de 96,7 % en primo-vaccination et de 98,5 % en rappel (quel que soit le schéma de primo-vaccination). **Propriétés pharmacocinétiques** : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée. **Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des modifications inflammatoires histologiques chroniques ont été observées au site d'injection. En général, elles guérissent lentement. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, Hexyon doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : **Hexyon en seringues pré-remplies** : Avant administration, agiter la seringue pré-remplie jusqu'à obtention d'une suspension trouble, blanchâtre, homogène. La suspension doit être inspectée visuellement avant l'administration. Dans l'éventualité où l'on observerait des particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique, éliminer la seringue pré-remplie. Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **Hexyon en flacons** : Avant administration, agiter le flacon jusqu'à obtention d'une suspension trouble, blanchâtre, homogène. La suspension doit être inspectée visuellement avant l'administration. Dans l'éventualité où l'on observerait des particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique, éliminer le flacon. Prélever 1 dose de

0,5 ml en utilisant une seringue pour injection. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. **EU/1/13/829/006 - CIP** 34009 **273 503 6 8** : boîte de 1 seringue pré-remplie (0,5 ml, en verre) avec 2 aiguilles - Remb. Soc. Soc. à 65% dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur. Agréé Coll. - Prix : 37,49 €. Liste I **SANOFI PASTEUR EUROPE** - 14 Espace Henry Vallée - 69007 Lyon. 01/184

Sanofi Pasteur Europe vous informe que les visiteurs médicaux présentant ses produits se sont engagés à :

- respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.
- connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.
- présenter au professionnel de santé, à sa demande, les règles de déontologie portées par la charte et la certification et à répondre à ses questions

Pour plus d'informations en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, ou pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale vous pouvez nous contacter à l'adresse : [charlespe@sanofi.com](mailto:charlespe@sanofi.com)

Pour tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance, ou toute demande d'information médicale, vous pouvez contacter l'un des numéros suivants :

- Métropole : 0 800 55 56 58 (services & appels gratuits)
- DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)
- Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

Sanofi Pasteur Europe ou l'un de ses sous-traitant peut être amené à collecter des données vous concernant portant sur l'identité, la vie professionnelle, la formation, l'acceptation de la participation à des études. Cette collecte a pour objectif de vous transmettre de l'information sur nos produits et environnement et à enrichir notre connaissance des professionnels de santé afin de mieux adapter notre offre de produits et services. Peuvent être destinataires de ces données : toutes les sociétés du groupe Sanofi qui utilisent des informations vous concernant dans le respect de la finalité susvisée. Ces données ne sont pas revendues à des tiers. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données personnelles vous concernant. Pour toute demande, vous pouvez vous adresser à « [privacy-office-france@sanofi.com](mailto:privacy-office-france@sanofi.com)»