



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre l'hépatite B

Avec plus de 350 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et 2 millions de morts par an, l'hépatite B représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Pourtant, elle est accessible depuis plus de vingt ans à une prophylaxie efficace par la vaccination.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

L'hépatite B a une expression aiguë symptomatique dans environ 10 à 50 % des cas, parmi lesquels moins de 1 % ont une évolution fulminante avec une létalité supérieure à 80 % en l'absence de transplantation hépatique d'urgence. Symptomatique ou non, elle peut guérir ou évoluer vers le portage chronique de l'antigène HBs (AgHBs).

Ce passage à la chronicité s'observe dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte immunocompétent. Il est plus fréquent chez l'immunodéprimé et chez l'enfant de moins de 4 ans (30 %). Il est quasi systématique chez le nouveau-né infecté à la naissance.

Le portage chronique du VHB peut être asymptomatique dans 30 % des cas ; dans 40 % des cas s'installe une hépatite chronique stable et persistante et dans 30 % des cas une hépatite chronique évolutive et active. L'hépatite chronique est souvent compliquée de cirrhose en quelques années (incidence cumulée de la cirrhose à cinq ans variant de 8 % à 20 %), avec un risque de carcinome

hépatocellulaire secondaire à la cirrhose dans 30 à 40 % des cas. Les enjeux de la vaccination contre l'hépatite B sont donc, à la fois, la prévention des complications graves et la réduction du nombre des porteurs de l'AgHBs.

En cas d'hépatite aiguë, le diagnostic étiologique repose sur la détection de l'AgHBs et des IgM spécifiques anti-HBc. L'AgHBs apparaît en premier avec l'AgHBe (souches classiques). Les IgM anti-HBc sont également très précoces et persistent trois à six mois. L'apparition des anticorps anti-HBs, après disparition de l'AgHBs, signe la guérison et l'installation d'une immunité durable. En revanche, la persistance de l'AgHBs au-delà de six mois traduit un portage chronique du VHB.

L'ADN viral et à un moindre degré l'AgHBe (souches non mutées) sont des marqueurs sériques de la réplication virale, très utiles pour le suivi évolutif des formes prolongées. L'apparition précoce des anticorps anti-HBe est un signe de bon pronostic.

Rappel épidémiologique et surveillance

Le VHB est présent dans les liquides biologiques des individus infectés : 10^8 à 10^9 virions par millilitre dans le sang, 10^6 à 10^7 par millilitre dans le sperme et les sécrétions vaginales, 10^5 à 10^7 par millilitre dans la salive.

On reconnaît ainsi quatre principaux modes de transmission :

- les contacts avec du sang ou des dérivés du sang, surtout liés aux pratiques médicales (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, acupuncture, examens de laboratoire, etc.) ou à la toxicomanie intraveineuse et à la pratique du tatouage ou du piercing. Lors d'un accident avec exposition au sang (AES), le taux moyen de contamination est de 10 % lorsque le patient source est AgHBs positif (21 % s'il est AgHBe positif ; 2,5 % s'il est AgHBe négatif). Il existe des contaminations soignant-soigné à partir de personnels de santé porteurs du VHB lors d'actes le plus souvent invasifs (chirurgie thoracique, gynécologique, etc.) ;
- la transmission de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement ;
- les relations sexuelles ;
- les contacts non sexuels avec un porteur du VHB, facilitant sa transmission dans une famille ou dans une collectivité d'enfants, le plus souvent par les excoirations cutanées, ou par l'intermédiaire d'objets personnels (rasoirs, brosses à dents, etc.).

Pendant, le mode de contamination par le VHB demeure inconnu dans près de 30 % des cas.

Suivant le taux de prévalence des marqueurs sérologiques du VHB, on distingue des régions :

- **de basse endémie** (tous marqueurs < 10 %, AgHBs < 2 %) : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie. L'infection survient surtout chez les adolescents et les adultes jeunes ;
- **de moyenne endémie** (tous marqueurs : 10 à 60 %, AgHBs : 2 à 7 %) : Europe de l'Est, Russie, bassin méditerranéen, Moyen-Orient, zone Caraïbe,

Amérique du Sud. L'infection survient chez les adultes jeunes, les adolescents et les enfants ;

■ **de haute endémie** (tous marqueurs > 60 %, AgHBs : 8 à 15 %) : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine. L'infection survient surtout chez les nouveau-nés et les enfants.

La France métropolitaine fait partie des pays de faible endémie, mais ce n'est pas le cas de tous les DOM-COM. Les résultats d'une enquête nationale de prévalence du taux de portage de l'AgHBs réalisée en 2003-2004 par l'Institut de veille sanitaire (Meffre *et al.*) en France métropolitaine estiment à 0,65 % le taux de prévalence du portage chronique du VHB dans la population des adultes âgés de 18 à 80 ans (soit environ 280 800 porteurs chroniques), alors que diverses études réalisées dans les années 1990 l'avaient évalué entre 0,2 % et 0,5 % et qu'il avait probablement été alors sous-estimé.

En ce qui concerne la mesure de l'incidence, la déclaration obligatoire (DO) des infections aiguës par le virus de l'hépatite B a été réintroduite¹ de façon effective en mars 2003 après avoir été suspendue en 1985. Entre ces dates, les données sur l'incidence provenaient de deux systèmes de surveillance : le réseau des laboratoires de la communauté urbaine de Lyon (Courly) et le réseau Sentinelles des médecins généralistes (Inserm), seul réseau encore en place au début des années 2000. Ces données de surveillance indiquaient une nette diminution du taux d'incidence de l'hépatite B au cours de la période 1986-1996, avant même la mise en place de la stratégie de vaccination systématique en France en 1994 (voir paragraphe sur la politique vaccinale ci-après).

Depuis mars 2003, le nombre de cas d'hépatites aiguës B symptomatiques notifiés chaque année reste inférieur à 200 cas. Cependant, une étude menée auprès des laboratoires de biologie médicale en 2005 pour évaluer l'exhaustivité de la DO a permis d'estimer le nombre de cas symptomatiques à 628 (IC95 % 564-694) soit une incidence des cas symptomatiques de 1 pour 100 000 habitants (IC 95 % 0,92-1,14). Cette estimation, inférieure à celle de 1996 (réseau « Sentinelles ») : 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants (IC 95 % 2-12), serait en faveur d'une continuation de la baisse de l'incidence au cours de ces dix années (en effet, les méthodologies utilisées sont très différentes, rendant les comparaisons difficiles). Il convient aussi de rappeler que ces estimations concernent uniquement les infections symptomatiques qui représentent une proportion de l'ensemble des infections aiguës variable en fonction de l'âge à l'infection. D'autre part, toute diminution de l'incidence ne sera suivie qu'avec retard d'une diminution sensible du nombre des personnes ayant une infection chronique par le VHB, et chez qui surviendront les complications tardives (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

Critères de diagnostic

Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale aiguë peut être imputé au VHB si l'antigène HBs est présent et si des IgM anti-HBc

1. Article R. 3113-3 du code de la santé publique (issu du décret n° 99-362 du 6 mai 1999).

sont détectées dans le sérum du patient. Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale chronique peut être imputé au VHB si l'AgHBs et/ou l'ADN du VHB est mis en évidence dans le sérum du patient.

Centres de référence

- Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta : CHU Henri-Mondor, Inserm U635 (bactériologie, virologie et hygiène), 51 avenue du Maréchal-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex.
- Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, Laboratoire associé : Hôpital Paul-Brousse, Inserm U370, Laboratoire mixte Pasteur-Paul Brousse, 12 avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif.
- Centre national de référence des virus des hépatites virales B, C et Delta, Laboratoire associé : Institut national de la transfusion sanguine, 6 rue Alexandre-Cabanel, 75015 Paris.
- Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, Laboratoire associé : Hôpital Avicenne, Laboratoire de bactériologie, virologie et hygiène, Université Paris-13, 93009 Bobigny cedex.

VACCINATION

La première génération de vaccins contre l'hépatite B, d'origine plasmatique, a été supplantée par des vaccins obtenus par recombinaison génétique ; ces derniers sont les seuls autorisés en France aujourd'hui.

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins contre l'hépatite B

- Le vaccin Genhevac B Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD) est constitué d'une suspension inactivée et purifiée d'AgHBs contenant les protéines S et pré-S, obtenue par clonage et expression du gène viral dans les cellules CHO (cellules ovariennes du hamster chinois). Il existe une seule présentation : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml.
- Le vaccin Engerix B® (GlaxoSmithKline) contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe deux présentations :
 - Engerix B 20 microgrammes® : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 1 ml, utilisable chez l'enfant âgé de plus de 15 ans et chez l'adulte ;
 - Engerix B 10 microgrammes® : seringue préremplie contenant 10 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans.
- Le vaccin HBVaxPro® (Sanofi Pasteur MSD) contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe trois présentations sous forme de seringue préremplie contenant :

- 5 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans ;
 - 10 µg par dose de 1 ml, utilisable à partir de 16 ans et chez les adultes ;
 - 40 µg par dose de 1 ml, pour les sujets dialysés ou en attente de dialyse.
- Le vaccin Fendrix® (GlaxoSmithKline) contenant 20 µg d'AgHBs et un nouvel adjuvant. Il est indiqué pour les insuffisants rénaux de plus de 15 ans. Ce vaccin n'est pas commercialisé en France.

Les vaccins combinés

- Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A Twinrix® (GlaxoSmithKline) existe en deux présentations :
- Twinrix® Adultes : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs recombinant et 720 unités Elisa de VHA entier inactivé par dose de 1 ml, utilisable à partir de l'âge de 15 ans ;
 - Twinrix® Enfants : seringue préremplie contenant 10 µg d'AgHBs recombinant et 360 unités Elisa de VHA entier inactivé par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans.
- Le vaccin hexavalent Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline) est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire trois composants, poliomyélitique, *Haemophilus influenzae b*, qui contient 10 µg d'antigène HBs. Le volume injectable est de 0,5 ml. Sa composition figure en Annexe 7. Son remboursement est prévu par l'arrêté du 17 mars 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

Les vaccins sont tous adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

L'utilisation du vaccin hexavalent devrait permettre une augmentation de la couverture vaccinale du nourrisson contre l'hépatite B, en s'intégrant dans les recommandations du calendrier vaccinal.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire, dans la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants.

Les vaccins contre l'hépatite B disponibles en France peuvent être administrés suivant un schéma classique de trois doses (de type 0-1-6 mois). Au-delà de ces trois injections, il n'est plus nécessaire d'effectuer des rappels systématiques, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne signant pas l'absence de protection. Cependant, pour les professionnels de santé ou autres professionnels assujettis à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, ainsi que chez les personnes à haut risque d'exposition, cette attitude doit être modulée en fonction de l'âge lors de la primovaccination (voir infra *Politique vaccinale*).

Une vaccination contre l'hépatite B commencée avec l'un des trois vaccins recombinants actuellement sur le marché peut être poursuivie avec un autre de ces trois vaccins.

Les vaccins contre l'hépatite B doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C, et ne doivent pas être congelés.

Immunsation des nouveau-nés de mère porteuse chronique de l'antigène HBs

L'immunsation du nouveau-né doit être systématique chaque fois que la recherche obligatoire de l'AgHBs chez la mère au sixième mois de grossesse a été positive, ou que le résultat de l'examen n'est pas connu à l'accouchement. La vaccination doit être commencée le jour de la naissance et poursuivie suivant le schéma 0-1-6 mois. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), dans ses avis des 20 janvier et 23 juin 2006, recommande de suspendre l'utilisation du vaccin HBVax Pro® pour l'immunsation active des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, et d'utiliser pour cette immunsation active un des autres vaccins disponibles dans cette indication. Une injection intramusculaire de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs est pratiquée le jour de la naissance dans un site corporel différent. Chez les prématurés pesant moins de 2 000 g vaccinés à la naissance, il faut administrer une dose de vaccin supplémentaire (voir *Vaccination des prématurés*). L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois, au mieux un à quatre mois après la dernière dose vaccinale, par une recherche d'antigène et d'anticorps anti-HBs.

En effet, si l'immunogénicité du vaccin chez le nouveau-né est démontrée depuis longtemps, l'efficacité de cette sérovaccination n'est pas totale. Une tolérance immunitaire, induite par de faibles doses d'ADN du VHB transmises *in utero*, pourrait être en cause, mais plus probablement, pour certains, une contamination *in utero*. D'autres échecs ont été imputés à la sélection de mutants d'échappement décrits au Japon, à Singapour, en Gambie, en Chine, au Sénégal, mais aussi en Europe.

Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites à tenir spéciales

Obligations légales

Le dépistage de l'AgHBs au sixième mois de grossesse a été rendu obligatoire depuis le 14 février 1992 pour prévenir la transmission périnatale du VHB par l'immunsation passive-active des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'AgHBs.

La loi du 18 janvier 1991 (article L. 3111-4 du code de la santé publique) rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour « toute personne qui, dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination ». Cette loi vise aussi les étudiants et les élèves des professions de santé.

Les arrêtés du 6 mars 2007 fixent, pour l'un, la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique. Cette liste est la suivante :

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme ;
- autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier, technicien en analyses biomédicales.

Il n'y a plus d'obligation vaccinale contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite à l'entrée dans les filières de formation pour les audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, psychomotriciens. Il n'en demeure pas moins que les personnes exerçant ces professions peuvent être soumises à l'obligation vaccinale lorsqu'elles les exercent dans l'un des établissements dans lequel le personnel exposé doit être vacciné si le médecin du travail évalue que l'exposition de cette personne au risque le justifie².

Le second arrêté, relatif aux conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 (ex-article L. 10) du code de la santé publique et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999, indique que :

1. Les personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

- Présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé³ :
 - avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses biomédicales ;
 - avant l'âge de 25 ans, pour les aide-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs d'électroradiologie médicale, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues.
- Présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et d'un résultat, même ancien, indiquant que des anticorps anti-HBs⁴ étaient présents à une concentration supérieure à 100 mUI/mL.
- Présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et de résultats prouvant que, si des anticorps anti-HBs⁵ sont présents à une concentration comprise entre 10 mUI/ml et 100 mUI/ml, l'antigène HBs est simultanément indétectable par des méthodes de sensibilité actuellement acceptées.

2. Il convient de rappeler qu'un simple stage d'observation dans un établissement de santé ou médico-social ne doit pas donner lieu à la vaccination obligatoire contre l'hépatite B. Par ailleurs, il est impossible de déroger à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B. En effet, cette obligation vaccinale se justifie à la fois pour protéger les soignants et futurs soignants, en raison des contacts possibles avec des sujets susceptibles d'être porteurs du virus, en particulier dans les établissements de santé, et aussi pour protéger les patients d'une contamination soignant-soigné.

3. L'ancien schéma recommandé à 4 doses convient aussi.

4. En cas de présence conjointe d'anticorps anti-HBc avec des anticorps anti-HBs qui témoignent d'une infection VHB ancienne, la vaccination est inutile.

5. En cas de taux d'anticorps anti-HBs compris entre 10 et 100 mUI/mL, et après avoir éliminé la présence de l'antigène HBs, la personne est considérée comme immunisée.

2. Si aucune des conditions ci-dessus n'est remplie et si la concentration des anticorps anti-HBs dans le sérum est inférieure à 10 mUI/mL, les mesures à mettre en œuvre sont subordonnées au résultat de la recherche de l'antigène HBs :

- Lorsque l'antigène HBs n'est pas détectable dans le sérum, la vaccination doit être faite, ou reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser six injections (soit trois doses additionnelles à la primovaccination). L'absence de réponse à la vaccination n'est définie que par un dosage du taux d'anticorps un à deux mois après la sixième injection. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus sans dosage d'anticorps (schéma ancien avec primovaccination et plusieurs rappels à cinq ans d'intervalle), le médecin peut poser l'indication d'une dose de rappel supplémentaire, suivie un à deux mois après d'une nouvelle recherche d'anticorps. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants ou les professionnels peuvent être admis ou maintenus en poste, sans limitation d'activité, mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle⁶ des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs).
- Si l'antigène HBs est détecté dans le sérum, il n'y a pas lieu de procéder à la vaccination.

Recommandations

L'OMS a recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisée contre l'hépatite B avant 1995 dans les pays de forte endémie, et avant 1997 dans les pays de faible endémie.

Après les États-Unis, le Canada et l'Italie, la France a adopté une stratégie de vaccination systématique orientée vers une double cible : les nourrissons et les préadolescents. Mis en place en 1994, ce programme complétait l'immunisation des sujets à risque et permettait d'envisager une diminution de 90 % de l'incidence de l'hépatite B dans les vingt années à venir et son élimination à long terme. Cependant, en 1998, un moratoire a suspendu la vaccination en milieu scolaire en raison du risque allégué d'affections démyélinisantes centrales et en attendant les résultats d'autres enquêtes épidémiologiques.

Dans son avis du 8 mars 2002, le CSHPF a recommandé la vaccination systématique de tous les enfants de moins de 13 ans en privilégiant la vaccination des nourrissons, tout en laissant la possibilité de vacciner plus tardivement dans l'enfance, selon le choix des parents et du médecin. Le CSHPF a aussi recommandé la vaccination des groupes à risque (*voir Calendrier vaccinal 2008*). Ces recommandations s'appuient sur les conclusions du rapport d'une mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France, ce rapport ayant été demandé en février 2001 par la Direction générale de la santé.

La vaccination est donc recommandée à partir de l'âge de 2 mois (sauf pour les enfants nés de mère antigène HBs positif, chez lesquels elle doit être prati-

6. Pour les professions pratiquant des actes invasifs telles que définies dans l'avis du CSHPF du 27 juin et 7 novembre 2003.

quée impérativement à la naissance⁷, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs). Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003⁸ et 2004⁹, et par les avis du 14 et 26 septembre 2004 du Comité technique de vaccination (CTV) et du CSHPF, qui ont considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française KIDSEP (évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une SEP ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez des enfants suivis de 1994 à 2003 pour un premier épisode de démyélinisation) ne montrent pas d'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

Après publication de ces résultats¹⁰, le CTV/HCSP, dans l'avis du 14 décembre 2007, considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations déjà formulées concernant la vaccination contre l'hépatite B en France, c'est-à-dire la vaccination des nourrissons et des personnes à risque ainsi que le rattrapage des enfants et en priorité les adolescents non antérieurement vaccinés.

Un schéma vaccinal unique en trois injections, du type 0-1-6 mois, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé. Un schéma adapté à certains cas particuliers, incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie).

Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins par une seule injection, le vaccin combiné hexavalent **Infanrix Hexa®** peut être utilisé. Il est alors recommandé l'utilisation du calendrier présenté **tableau I**.

Le CTV et le CSHPF préconisent les caractéristiques suivantes pour définir les **groupes à risque** :

- a. nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs ;
- b. enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapés ;

7. Circulaire n° DGS/SD5C/DHOS/E2/2004/532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire, au cours de la grossesse, de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.

8. Anaes-Inserm. Réunion de consensus : Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris : Faculté de médecine Xavier-Bichat, mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003. Texte des recommandations : 17 p.

9. Afssaps-Anaes-Inserm. Audition publique : Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux. Paris, 9 novembre 2004. Rapport d'orientation de la commission d'audition, 24 novembre 2004 : 14 p.

10. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (12) : 1176-82.

TABLEAU I

Modalités de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson

Âge	Vaccin	Valences
2 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i> , hépatite B
3 mois	Vaccin pentavalent aç*	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i>
4 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i> , hépatite B
16 à 18 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i> , hépatite B

* aç = acellulaire

- c. enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- d. enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité ;
- e. personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- f. toxicomanes utilisant des drogues parentérales ;
- g. voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (essentiellement Afrique subsaharienne, Asie, certains pays de l'Amérique centrale et du Nord de l'Amérique du Sud) : le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage, du type d'activités et d'éventuels risques iatrogènes ;
- h. personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ;
- i. personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et à d'autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) ; à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les pompiers, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs... ;
- j. patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...);
- k. entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ;
- l. partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- m. personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après 25 ans, en dehors des catégories i et j (*voir Risques professionnels, Calendrier vaccinal 2008*), est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

La recommandation de suppression des rappels systématiques ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés, chez qui une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au dessous du seuil protecteur, quel que soit l'âge.

En 2002, une enquête réalisée par Sofres-Médical en population générale estimait la couverture vaccinale contre l'hépatite B en France à 34,6 % pour une vaccination avec au moins une dose, et à 21,7 % pour une vaccination complète.

Ces chiffres varient selon les tranches d'âge, avec respectivement 35,6 % et 23,3 % chez les nourrissons, 35,6 % et 23,3 % chez les 0-13 ans ; les taux de vaccination les plus élevés sont observés chez les 19-24 ans, avec une couverture par au moins une injection à 71,5 % et vaccination complète à 47,3 %.

En 2004, les données de couverture vaccinale obtenues par l'analyse des certificats de santé des nourrissons de 24 mois montraient une couverture à 29 %.

Les résultats des enquêtes menées en milieu scolaire montrent que la vaccination par le vaccin hépatite B reste la plus problématique avec une couverture qui a nettement diminué par rapport à celle estimée lors de la même enquête menée en 2000-2001 en classe de troisième auprès de générations d'enfants qui avaient bénéficié des campagnes de vaccination en classe de sixième : la couverture est en effet passée de 62,4 % pour 3 ou 4 doses valides à 42,4 % en 2003-2004. La couverture est de 33,1 % pour les élèves en CM2 en 2001-2002 et les données pour les enfants âgés de 11 ans ne montrent pas de mise en œuvre d'un rattrapage, comme le recommande le calendrier vaccinal. La couverture vaccinale à 24 mois pour les enfants en grande section de maternelle en 2002-2003 était de 24 %, identique au chiffre de couverture estimé au niveau national par l'analyse des certificats de santé du 24^e mois de 1999, correspondant à la même cohorte.

On peut espérer que le remboursement récemment obtenu du vaccin hexavalent (arrêté du 17 mars 2008) permettra de relancer la vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons.

Associations vaccinales

Les vaccins contre l'hépatite B ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins, mais ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins injectés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes, et dans un site corporel différent. De même, ils peuvent être administrés simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B en utilisant un site d'injection séparé.

Effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une douleur, rougeur ou œdème au point d'injection (3-30 %) et à une réaction fébrile ne dépassant pas 37,7 °C.

Plus rarement, peuvent également survenir les réactions systémiques suivantes : fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1-6 %).

Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas.

Des atteintes neurologiques de type démyélinisantes telles que la sclérose en plaques ont été signalées dans les semaines suivant la vaccination, sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu, à ce jour, être établi (*voir encadré page suivante*).

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin contre l'hépatite B est contre-indiqué dans les cas d'infections fébriles sévères, d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.

Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Il est rappelé que toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques. En conséquence, chez les malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus de l'hépatite B, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru (avis CSHPF, 8 mars 2002).

Efficacité

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B actuellement utilisés sont hautement immunogènes. Les anticorps dirigés contre l'antigène d'enveloppe apparaissent environ un mois après la troisième injection chez plus de 90 % des sujets vaccinés, avec des titres considérés comme protecteurs (titre anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/ml). Les titres sont souvent très élevés, dépassant 1 000 mUI/ml. Cette séroconversion témoigne de l'acquisition d'une mémoire immunitaire solide démontrée *in vivo* et *in vitro*. Ainsi, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne doit plus être considérée comme une perte d'immunité. Une surveillance de la réponse immune postvaccinale a permis de cerner des facteurs de moindre réponse à la vaccination tels que l'âge (au-delà d'environ 40 ans), le sexe (masculin), l'obésité, le tabagisme et certains groupes HLA.

L'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B ne se limite pas à la prévention de l'infection par le VHB et de ses complications, en particulier les cancers primitifs du foie ; elle protège aussi indirectement contre l'hépatite Delta qui peut compliquer une hépatite B chronique.

VACCINATION HÉPATITE B ET ATTEINTES NEUROLOGIQUES DÉMYÉLINISANTES

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée en 1994, suite à la notification au réseau national des trente et un CRPV d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes, évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. Trois études ont été menées chez l'adulte, deux dans des services de neurologie français, la troisième à partir des données du ministère chargé de la santé du Royaume-Uni : *General Practitioners Research Database*. Les trois études aboutissaient à une estimation du risque de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) après vaccination variant entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyse retenues. Aucun test d'association n'était statistiquement significatif. Il n'était donc pas possible de conclure quant à une éventuelle responsabilité de la vaccination. Aucun effet indésirable de ce type n'a été à ce jour notifié chez le nourrisson de moins de 2 ans. D'autres études internationales sont ensuite venues conforter l'hypothèse de l'absence de lien entre vaccination hépatite B et PADC.

Une évaluation bénéfique/risque de la vaccination contre l'hépatite B a été faite par l'Institut de veille sanitaire (InVS) : les bénéfices cumulés de la vaccination de préadolescents suivis pendant vingt ans aboutissent à éviter de 10 à 31 hépatites aiguës fulminantes et de 8 à 195 cirrroses et hépatocarcinomes, tandis que le risque lié à la vaccination n'excéderait pas, s'il existe, 1 à 2 PADC.

La question d'une possible association entre la vaccination et la survenue d'une SEP chez l'adulte a été relancée par la publication, en septembre 2004, d'une étude cas-témoin américaine qui concluait à une association significative (Hernan). Cependant, la Commission d'audition publique, organisée par l'Afssaps, l'Inserm et l'Anaes en novembre 2004, a conclu

que, même si l'ensemble des données disponibles au niveau mondial n'excluaient pas la possibilité d'un risque chez l'adulte, les éléments étaient à ce jour insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes aiguës.

De même, la balance entre les bénéfiques et les risques n'apparaît pas modifiée par les résultats de cette étude : la Commission d'audition publique a conclu, sur la base des analyses présentées par l'InVS, que les données disponibles ne remettaient pas en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents et que, même en considérant le niveau d'association suggéré par l'étude d'Hernan, le bénéfice de la vaccination paraissait rester très supérieur au risque pour les adultes appartenant à un groupe à risque.

L'étude d'Hernan souffrait de plusieurs biais importants et les CDC d'Atlanta ont appliqué la même méthodologie aux données de trois HMO des États-Unis (*Vaccine Safety Datalink, Health Maintenance Organizations*). Leur étude n'a identifié aucune liaison entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP, et ce, à aucun moment dans les cinq années suivant la vaccination.

En décembre 2005, les CDC ont rejeté une association causale entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française KIDSEP (évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une SEP, ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez 356 enfants suivis de 1994 à 2003 pour un premier épisode de démyélinisation) vont aussi dans le sens d'une absence d'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques (Mikaeloff *et al.*, 2007).

Un programme de vaccination universelle des nourrissons ayant été mis en œuvre dans soixante-dix pays, de nombreuses enquêtes démontrent l'efficacité épidémiologique de cette vaccination :

- à Taiwan, diminution du taux de portage du VHB chez les enfants de moins de 12 ans : de 9,8 % en 1984 à 1,3 % en 1994 ;
- en Italie du Sud, après cinq années de vaccination, la prévalence de l'AgHBs chez les garçons de 5 à 10 ans a été divisée par 10. Elle a également diminué chez les personnes non vaccinées de cette communauté, suggérant une baisse de la transmission ;
- le succès des campagnes de vaccination apparaît enfin dans la diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire constatée après dix années seulement à Taiwan et en Corée, cet effet ne se limitant pas à la population vaccinée.

Gammaglobulino-prophylaxie

L'immunisation passive par injection de gammaglobulines spécifiques anti-HBs est de rigueur après une contamination accidentelle chez un individu non immun ainsi que chez le nouveau-né dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B ; elle doit toujours être associée à la vaccination, l'injection étant pratiquée dans un site différent, généralement dans le muscle fessier.

Références

- Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- Arrêté du 17 mars 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
- Avis du Comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Epidemiol Hebd* 1998 ; 31 : 133-4. http://www.invs.sante.fr/beh/1998/31/beh_31_1998.pdf
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite virale B, du 8 mars 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2002 ; 24 : 119. http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.pdf
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B (VHB) aux patients par les professionnels de santé (séances du 27 juin et du 7 novembre 2003).
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la vaccination des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, du 20 janvier 2006 et du 23 juin 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 29-30 : 222-3. http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (et son annexe) relatif à la conduite à tenir autour d'un cas porteur du virus de l'hépatite B en collectivité d'enfants du 30 septembre 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 29-30 : 220-1. http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- Avis du Haut Conseil de la santé publique, relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France, du 14 décembre 2007. http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_HepB.pdf

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Conférence de consensus sur la sclérose en plaque, 7 et 8 juin 2001.**
Revue neurologique 2001 ; 157 (8-9) : 1184-92.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- Antona D, Lévy-Bruhl D.
Épidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du xx^e siècle.
Méd Mal Infect 2003 ; 33 : Suppl. A : 34-41.
- Antona D, Lévy-Bruhl D, Delarocque-Astagneau E.
Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : résultats de la première année de surveillance, France, 1^{er} mars 2003-1^{er} mars 2004.
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 31 : 157-60.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/31/beh_31_2005.pdf
- Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, Romano MC, Kerneur C, Herbet JB.
Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 45-49.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Antona D, Letort MJ, Le Strat Y, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, Lévy-Bruhl D.
Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire, France, 2004-2006.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 51-52 : 425-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- Barin F, Goudeau A, Denis F, Yvonne B, Chiron JP, Coursaget P, Diop Mar I.
Immune response in neonates to hepatitis B vaccine.
Lancet 1982 ; 1 : 251-3.
- Begaud B, Dartigues JF, Degos F, Denis F, Gaudelus J, Gout O, Lanoe JL, Lévy-Bruhl D, Perronne C, Setbon M.
Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France.
Rapport DGS 2002 : 16.
- Blumberg BS.
Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver.
Proc Nat Acad Sc USA 1997 ; 94 : 7121-5.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, *et al.*
Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children.
N Engl J Med 1997 ; 336 : 1855-9.
- Da Villa G, Pelliccia MG, Peluso F, Ricciardi E, Sepe A.
Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine.
Rev Virol 1997 ; 148 : 109-14.
- Denis F, Abitbol V, Aufrere A.
Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie.
Med Mal Inf 2004 ; 34 : 149-58.
- Denis F, Dubois F, Alain S, Siegrist CA.
Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B.
In : Denis F et Trepo C. *Virus des hépatites B et delta*. Paris : Elsevier, coll. « Guides Medi/bio », 2004 : 155-98.
- Denis F, Tabaste JL, Ranger-Roger S et le groupe d'étude multicentrique.
Prévalence de l'AqHBs chez 21 476 femmes enceintes : enquête de 12 CHU français.
Bull Epidemiol Hebd 1994 ; 12 : 53-4.
- De Stefano F, Weintraub E, Chen RT.
Determining risk of multiple sclerosis after hepatitis B vaccine : time since vaccination and source of data.
20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, August 2004.
- Hernan MA, Jick SS, Olek M, Jick H.
Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study.
Neurology 2004 ; 63 (5) : 838-42.
- Kane M.
Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection.
J Infect Dis 1993 ; 167 : 203-7.
- Lévy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J.
Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination : a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France.
Vaccine 2002 ; 20 : 2065-71.

- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, *et al.*
A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the ACIP. Part 1: Immunization of infants, children and adolescents.
Morb Mort Wkly Rep 2005 ; 54 (RR16) : 1-23.
- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC.
Prévalence des hépatites B et C en France en 2004.
Saint-Maurice : InVS, 2006.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf
- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society.
Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination.
Brain. 2007 ; 130(Pt 4) : 1105-10.
- Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M.
Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis.
Arch Pediatr Adolesc Med 2007 ; 161(12) : 1176-82.
- Pillonel J, Le Marrec N, Girault A, David D, Laperche S.
Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2001 et 2003.
Transfus Clin Biol. 2005 ; 12(3) : 239-46.
- Sadvnick AD, Scheifele DW.
School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis.
Lancet 2000 ; 3555 : 549-50.
- Zipp F, Weil JG, Einhaupl M.
No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination.
Nature Medicine 1999 ; 5 : 964-65.

