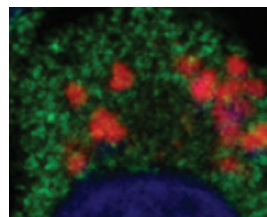


Vaccination contre l'hépatite B

Odile Launay¹, Daniel Floret^{2*}

► Les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) sont disponibles depuis 1981 en France. Au premier vaccin, d'origine plasmatisque, ont rapidement succédé les vaccins recombinants, produits par génie génétique, seuls autorisés aujourd'hui. L'efficacité de ces vaccins est bien démontrée, mais les polémiques les concernant en France ont contribué à ce que la couverture vaccinale soit encore insuffisante. Cette revue fait le point sur divers aspects de la vaccination anti-VHB, et propose des recommandations. Elle résume les travaux d'un groupe de travail impliquant praticiens et associations sur le sujet¹. Cette revue se concentre sur les aspects de politique vaccinale, l'impact de la vaccination en population et les effets indésirables réels ou supposés². ◀



¹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur (CIC 1417), Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France ;

² Université Claude Bernard de Lyon, Comité technique des vaccinations (CTV) du Haut conseil de santé publique (HCSP).

*Pour le groupe de travail vaccination contre l'hépatite B. odile.launay@cch.aphp.fr

mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 %.

Les facteurs de moins bonne réponse

à la vaccination sont l'âge et le sexe (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le surpoids, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les allèles HLA (*human leukocyte antigens*) de classe II DRB1 et DQB1, et l'existence d'une comorbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le VIH [virus de l'immunodéficiência humaine], traitements immunosuppresseurs).

La persistance des Ac anti-HBs est corrélée au titre d'Ac obtenu après la dernière injection du schéma vaccinal. Un titre d'Ac anti-HBs ≥ 100 UI/l est considéré comme associé à une immunogénicité durable [3]. En dépit de la diminution des titres d'Ac avec le temps (15 à 50 % des enfants vaccinés n'ont plus d'anticorps détectables dans un délai de 5 à 15 ans après la vaccination), les données disponibles montrent que la protection reste efficace jusqu'à 30 ans après la vaccination [4]. La durée de la protection après une vaccination dans l'enfance est donc au minimum de 30 ans, et peut s'étendre sur la vie entière. Chez un nourrisson, un enfant ou un jeune adulte répondeur à la vaccination complète, il n'y a actuellement pas de données suggérant la nécessité d'injections ultérieures de rappel [5]. Ces personnes restent habituellement protégées grâce à leur mémoire immunitaire : en cas d'exposition, leur système immunitaire est capable de répondre rapidement par une forte augmentation des Ac anti-HBs qui les protègent du fait de la longueur de l'incubation de la maladie [6].

Caractéristiques des vaccins contre l'hépatite B

Les vaccins contre l'hépatite B sont composés de l'AgHBs (antigène [Ag] viral d'enveloppe), obtenu par recombinaison génétique et adsorbé sur l'aluminium. Ils peuvent être utilisés seuls (vaccins monovalents) ou combinés, en particulier pour la vaccination du nourrisson. Un titre d'anticorps (Ac) anti-HBs ≥ 10 UI/l après vaccination est considéré comme protecteur et, *a contrario*, un titre post-vaccinal d'Ac anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse.

Le schéma vaccinal standard comporte deux injections intramusculaires espacées d'un mois et un rappel entre 6 et 12 mois plus tard. Un titre d'Ac anti-HBs ≥ 10 UI/l, mesuré 4 à 8 semaines après la troisième injection, est obtenu chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons et les enfants [1, 2]. Chez les adultes immunocompétents, et en l'absence de facteurs de risque de

Hépatite B : politique vaccinale

La prévalence du portage de l'AgHBs est différente selon les pays, classés en trois groupes [7] (Tableau 1). Dans un objectif d'élimination de l'infection VHB, un modèle mathématique [8] a montré qu'il fallait vacciner à la fois les groupes à risque et les jeunes adolescents et/ou

Vignette (Photo © Inserm - Fabien Abdul et Michaël Kann).

¹ Rapport de recommandations : prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [52]. Voir la composition du groupe de travail à la fin de l'article.

² Les détails sur les schémas vaccinaux feront l'objet d'une publication dans *La Revue du Praticien* [51].



Prévalence	Pays/continent	Programme de vaccination
Haute (≥ 8 %)	Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, Chine Amérique du Sud*	Programmes de vaccination (programme élargi de vaccination [PEV]), avec début de la vaccination à la naissance [9]
Intermédiaire (2-7 %)	Bassin méditerranéen, Russie, Europe de l'Est, Moyen-Orient	
Faible (< 2 %)	Amérique du Nord et Europe du Nord et de l'Ouest	– Début de la vaccination à la naissance (États-Unis, Portugal, certaines provinces de l'Espagne ou du Canada) ou chez le nourrisson pour la plupart – Royaume-Uni, Suède, Finlande : vaccination uniquement des personnes à risque d'exposition au VHB

Tableau I. Prévalence du portage de l'AghBs dans le monde. *Ce continent est situé en zone de prévalence haute à intermédiaire.

les nourrissons. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisés contre l'hépatite B, avant 1995 dans les pays de forte endémie, et avant 1997 dans les pays de faible endémie [9] (Tableau I).

En France, la politique vaccinale, mise en place en 1994, repose actuellement sur deux stratégies [10] : (1) l'identification, le dépistage et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition (Tableau II), et (2) dans la perspective d'un contrôle de l'hépatite B à plus long terme, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Couverture vaccinale contre l'hépatite B en France

Malgré cette recommandation, la couverture vaccinale du nourrisson, définie par trois doses de vaccin à l'âge de 24 mois, est restée très insuffisante (27,6 % en 2003) [11]. Elle a progressé néanmoins, surtout à partir de l'année 2008, à la suite de l'admission au remboursement du vaccin hexavalent. D'après les données les plus récentes, 88 % des enfants de 6 mois nés en 2012 avaient reçu une dose de vaccin et 61 % des enfants de 24 mois nés en 2010 en avaient reçu trois. Au-delà de l'âge de deux ans, les données indiquent toutefois un faible rattrapage chez le plus grand enfant et chez l'adolescent. Chez ces derniers, seulement 43 % des enfants de classe de troisième (15 ans) avaient reçu au moins trois doses de vaccin en 2008-2009.

Les couvertures vaccinales sont élevées chez l'adulte : 32,6 % déclaraient être vaccinés contre l'hépatite B dans l'enquête Santé de 2002-2003. Cela témoigne de l'intense activité de vaccination au cours des années 1990, qui a largement débordé des groupes à risque ciblés par la vaccination. Dans les groupes à risque, les taux de couverture sont inférieurs à 50 % chez les usagers de drogues [12, 13]. Ces taux sont plus élevés (environ 60 %) chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (données InVS [Institut de veille sanitaire] non publiées). Dans ce groupe d'adultes à risque d'infections sexuellement transmissibles, la mise à disposition gratuite du vaccin dans les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) permet d'augmenter de façon significative l'adhésion et la couverture vaccinales [14]. Les enquêtes en milieu

professionnel montrent que 92 % des professionnels de santé des établissements de soins [15] et des étudiants de santé [16] avaient reçu trois doses de vaccin, alors que 88 % des médecins généralistes se déclaraient vaccinés (Baromètre santé, 2009).

En conclusion, si les taux de couverture vaccinale estimés en population générale, et maintenant chez les nourrissons, sont élevés, ce n'est pas le cas dans beaucoup de populations à risque et/ou en situation de vulnérabilité. Les enfants nés avant 2012, et surtout avant 2008, restent en outre très insuffisamment vaccinés. Cela nécessite un renforcement de la politique vaccinale ciblée en direction de ces groupes.

Impact en population de la vaccination contre l'hépatite B

Le vaccin contre l'hépatite B est efficace au niveau individuel et au niveau collectif. Il permet de réduire la prévalence des personnes porteuses du VHB et, de ce fait, le nombre de personnes potentiellement contaminantes, et de réduire l'incidence des hépatites B et de leurs complications à court terme (hépatites fulminantes), et à plus long terme (cirrhose et carcinome hépatocellulaire [CHC]).

L'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de l'hépatite B et ses complications a été largement documenté dans les pays qui ont mis en place des stratégies vaccinales rigoureuses et généralisées il y a 20 à 30 ans, justifiées par une forte endémicité du VHB : Alaska, 1981 ; Taiwan, 1984 ; Thaïlande, 1984 ; Gambie, 1984 ; Chine, 1992. Dans ces pays, où 8 à 15 % des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination (associée aux autres stratégies de prévention) a permis de ramener la prévalence de l'infection chronique VHB à moins de 1 % parmi les enfants vaccinés. À plus long



1. Enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques
2. Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
3. Usagers de drogues parentérales
4. Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie VHB (séjours fréquents ou prolongés)
5. Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie
6. 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 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 secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les thanatopracteurs, les tatoueurs...
7. Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...)
8. Personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules
9. Personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit)
10. Partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
11. Personnes détenues qui peuvent cumuler plusieurs facteurs d'exposition au VHB.

Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier :

1. Enfants et adolescents accueillis dans les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées
2. Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité
3. Nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs (séro-vaccination à la naissance)

Tableau II. Personnes à risque d'exposition au VHB ciblées par la vaccination, en France.

terme, une forte diminution de l'incidence du CHC est bien documentée (diminution de moitié à Taïwan). La vaccination contre l'hépatite B fait d'ailleurs partie des recommandations pour la prévention du CHC dans la région Asie-Pacifique. Plus récemment, une diminution de la mortalité de cause hépatique a été constatée à Taïwan [17].

Dans des pays de faible ou moyenne endémicité, dans lesquels une stratégie de vaccination universelle est en place, comme en Italie (1991) ou en Espagne (1990), les effets sur l'épidémiologie de l'infection par le VHB sont plus longs et difficiles à mettre en évidence. Mais une diminution significative de l'incidence de l'infection par le VHB (mesurée par les taux d'AgHBs et d'anti-HBc) est désormais documentée [18, 19].

En France, au début des années 1990, avant la mise en œuvre des campagnes de vaccination contre l'hépatite B, l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique diagnostiquée était élevée (8 000 cas par an, selon les données du réseau Sentinelles de l'Inserm, soit environ 20 000 nouvelles infections par an si l'on prend en compte les hépatites

aiguës asymptomatiques). Les données de la déclaration obligatoire de l'hépatite B aiguë, mise en place en 2003 à partir des laboratoires d'analyses de biologie médicale, ont confirmé le bénéfice de la vaccination. Ces données, corrigées pour la forte insuffisance de déclaration, ont permis d'estimer à environ 630 cas l'incidence annuelle de l'hépatite aiguë B symptomatique au milieu des années 2000, ce qui correspond à environ 2 500 à 3 000 nouvelles infections annuelles³. Les données de la déclaration obligatoire ont également montré que dans plus de la moitié des cas observés chez les adultes, existait au moins une indication de vaccination contre l'hépatite B, ce qui constitue autant d'occasions manquées de prévention de l'infection et de ses complications [20]. Les estimations faites en 2010 sont concordantes [21].

Une simulation réalisée en 2008 par l'InVS a permis d'estimer que la vaccination contre l'hépatite B des enfants de 11 à 16 ans, recommandée depuis 1994, éviterait chaque année, dans le futur, en France, plus de 1 000 hépatites aiguës symptomatiques, près de 3 000 infections, plus de 100 infections chroniques et environ 5 hépatites fulminantes. Entre 1994 et 2007, ce sont 20 000 hépatites B aiguës (dont 8 000 hépatites aiguës symptomatiques), 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes qui ont probablement été évitées par la vaccination des pré-adolescents et des adolescents. Ces chiffres sous-estiment vraisemblablement les bénéfices de la vaccination, dans la mesure où ils ne prennent pas en compte l'immunité de groupe induite par la large activité de vaccination de la population depuis 1994.

Une véritable urgence épidémiologique persiste, celle de protéger les sujets à risque, d'autant que les cohortes d'adolescents qui n'ont pas été vaccinées dans les campagnes scolaires à partir de 1998, sont maintenant les cohortes à risque. Celles qui ont été vaccinées ont aujourd'hui la trentaine et quittent la période la plus à risque [22]. Les jeunes adultes de 20 à 29 ans actuels sont les sujets qui ont été vaccinés à 40 % et non pas à 70-80 % comme leurs aînés qui, eux, ont bénéficié des campagnes en milieu scolaire.

Effets indésirables de la vaccination contre l'hépatite B

Profil de sécurité d'emploi des vaccins contre le virus de l'hépatite B

Les effets indésirables signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une

³ Ce nombre d'infections asymptomatiques est calculé sur la base d'une proportion d'infections symptomatiques inférieure à 10 % avant l'âge de 5 ans et de 30 à 50 % au-delà.

douleur, une rougeur ou un œdème au point d'injection (3 à 10 % des cas) et des réactions systémiques à type de fièvre ne dépassant pas 38 °C, fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1 à 6 % des cas). Toutes ces réactions disparaissent spontanément au bout de 1 à 3 jours [23, 24]. Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais elle est très rare (1/600 000) [23].

Dans les années 1990, ont été notifiés, en France, des cas d'atteintes neurologiques démyélinisantes évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) chez des sujets vaccinés contre le VHB. En raison de ces signalements, l'Agence du médicament⁴ a démarré en juin 1994 une enquête nationale de pharmacovigilance dont l'objectif initial était d'assurer le suivi des atteintes neurologiques, avec une extension en 1999 à celui des affections auto-immunes et des atteintes hémato-logiques et, en 2002, au suivi des scléroses latérales amyotrophiques. Ainsi, depuis 1994, ces différentes affections ont fait l'objet d'un examen continu par la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Agence du médicament, fondé sur l'analyse des notifications spontanées et des résultats des études internationales cas-témoins entreprises pour l'évaluation de ces risques potentiels identifiés. Ces évaluations de la Commission nationale de pharmacovigilance et une nouvelle évaluation, actualisée, des notifications spontanées et des études internationales publiées disponibles en septembre 2011, n'ont permis ni de confirmer les signaux identifiés depuis 1994, ni d'établir un lien causal entre les événements indésirables ciblés dans le cadre de l'enquête et la vaccination contre le VHB [25].

Le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre le VHB s'avère plus que satisfaisant, compte tenu des données de tolérance disponibles colligées durant plus de trente années d'utilisation, tant à l'échelon national qu'international, soit plus d'un milliard de doses administrées.

Maladies démyélinisantes et myofasciite à macrophages

À la fin des années 1990, des polémiques et des suspicions sur les effets indésirables de la vaccination contre l'hépatite B se sont manifestées en France.

La stratégie vaccinale contre l'hépatite B mise en place en 1994 comportait la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents, vaccinés au collège. À partir de 1997, des cas de maladies démyélinisantes (essentiellement des SEP) ont été déclarés à l'Agence du médicament (puis à l'AFSSAPS, et actuellement à l'ANSM²), qui instaure un suivi spécifique de pharmacovigilance. Face aux polémiques croissantes relatives à ces cas largement médiatisés, le ministre de la Santé décidait le 1^{er} octobre 1998 de suspendre le programme de vaccination en milieu scolaire [26].

Il convient de souligner qu'entre 1995 et 1997, plus de 75 millions de doses de vaccins contre l'hépatite B ont été distribuées en France. La particularité de la situation française est que, contrairement aux autres pays, les adultes (principalement entre 20 et 40 ans), non ciblés

par les recommandations, se sont fait massivement vacciner (probablement 20 millions de personnes) à l'âge habituel des premières manifestations cliniques de la SEP. Alors que les interrogations sur l'association entre vaccination contre l'hépatite B et survenue de maladies démyélinisantes n'ont été soulevées dans aucun autre pays, plusieurs études ont été réalisées afin d'analyser les liens éventuels entre ces deux faits. Le *Tableau III* (adapté de [27]) résume les principaux résultats des études réalisées dans ce contexte.

Alors qu'aucune des premières études n'avait permis de démontrer le lien entre la vaccination et la survenue d'atteintes démyélinisantes ou de SEP, une étude cas-témoins publiée par Hernan *et al.* [28] a suggéré un risque avec un *odds ratio* (OR) de 3,1 (1,5 ; 6,3). Cette étude a fait l'objet de nombreuses analyses, et il a été remarqué que les données avaient été recueillies à partir de dossiers médicaux tenus en routine, et que l'omission de quelques vaccinations chez les témoins ou une erreur dans la date de début des symptômes chez un ou deux patients pouvaient inverser les résultats. Par ailleurs, cette étude a été réalisée au Royaume-Uni où la vaccination n'est recommandée que dans les populations à risque, et a pris en compte une période de risque potentiel plus longue (3 ans). Le *Center for disease control and prevention* (CDC) a appliqué la même méthodologie d'étude aux personnes du registre américain (*vaccine safety databank*), et n'a identifié aucune relation entre vaccination contre l'hépatite B et survenue d'une SEP, renforçant l'hypothèse selon laquelle les résultats de l'étude d'Hernan *et al.* s'expliquaient par une prise en compte insuffisante de facteurs de confusion [29]. Enfin, le Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins, ainsi que les experts de divers pays, dont la France, ont estimé que, si cette étude devait être prise en compte, ses résultats ne remettaient pas en cause la balance bénéfique/risque de la vaccination.

Le débat a été relancé par une étude française publiée en 2009 [30]. Alors que deux études réalisées chez les enfants à partir de la cohorte Kidsep avaient montré que la vaccination contre l'hépatite B n'était pas associée à des rechutes de SEP ou au déclenchement de la maladie (*Tableau III*), une analyse de la même cohorte a été conduite en l'élargissant et en augmentant au-delà de 3 ans la période d'investigation par rapport à la vaccination. L'analyse sur le critère principal a montré que la vaccination n'était pas associée à un risque accru de survenue d'un épisode de démyélinisation (OR : 0,74 [0,54 ; 1,02]), quels que soient la marque de vaccin, le nombre de doses et le délai entre la vaccination et le premier signe neurologique.

⁴ L'Agence du médicament a été créée en 1993 ; elle est devenue AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) en 1999, puis ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en 2011.



Période Référence	Type d'étude Critères d'évaluation	Résultats
1993-1995 [41]	Étude cas-témoin 121 cas - 121 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	< 2 mois : aOR = 1,7 (IC95 % : 0,5 ; 6,3)
1994-1998 [42]	Comparaison cas observés/cas attendus Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	Excès de cas observés faible, non statistiquement significatif de cas observés (111)/cas attendus (103)
Costagliola (1998) (non publié)	Approche capture-recapture Atteintes démyélinisantes centrales	Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2,5, compatible avec un excès significatif de cas
1998 [43]	Cohorte de 134 698 sujets Atteintes démyélinisantes centrales	1 an : RR = 1 (IC95 % : 0,3 ; 3) 2 ans : RR = 1 (IC95 % : 0,4 ; 2,4) 3 ans : RR = 0,9 (IC95 % : 0,4 ; 2,1)
1994-1995 [44]	Étude cas témoin 402 cas - 722 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	0-2 mois : aOR = 1,8 (IC95 % : 0,7 ; 4,6) 2-12 mois : aOR = 0,9 (IC95 % : 0,4 ; 2)
Abenhaïm <i>et al.</i> (1998) (non publié)	Étude cas-témoin 520 cas - 2 505 témoins Atteintes démyélinisantes centrales et scléroses en plaques	< 2 mois : OR = 1,4 (IC95 % : 0,8 ; 2,4) ≤ 12 mois : OR = 1,6 (IC95 % : 0,6 ; 3,9)
1976-1998 [45]	Étude cas-témoin 192 cas - 645 témoins Scléroses en plaques	aOR = 0,9 (IC95 % : 0,5 ; 1,6) < 2 ans : aOR = 0,7 (IC95 % ; (0,3 ; 1,8)
1992-1997 [46]	Étude de cas/cross over 643 patients Risque de poussée de sclérose en plaques	RR = 0,67 (IC95 % : 0,20-2,17)
1986-1998 [47]	Étude de cohorte d'adolescents (11-17 ans) Sclérose en plaques	9 cas/ 288 657 enfants avant (1986-1992) 5 cas/ 289 651 enfants après la campagne (1992-1998)
1995-1999 [29]	Étude cas témoin 440 cas - 950 témoins (adultes) Sclérose en plaques et névrite optique	aOR = 0,9 (IC95 % : 0,6 ; 1,5) < 1 an : aOR = 0,8 (IC95 % : 0,4 ; 1,8) 1-5 ans : aOR = 1,6 (IC95 % : 0,8 ; 3,0) > 5 ans : aOR = 0,6 (IC95 % : 0,2 ; 1,4)
1993-2000 [28]	Étude cas témoin 163 cas - 1 604 témoins Sclérose en plaques	< 3 ans OR = 3,1 (IC95 % : 1,5 ; 6,1) Suivi ≥ 3 ans
1994-2003 [48]	Étude de cohorte enfants 356 enfants Risque de rechute après vaccination chez les enfants ayant présenté antérieurement une poussée de sclérose en plaques	aHR pour rechute dans les 3 ans : 0,78 (IC95 % : 0,32 ; 1,89) aHR pour rechute n'importe quelle période de temps : 1,09 (IC95 % : 0,53 ; 2,24)
1994-2003 1994-2003 [49]	Étude cas témoin chez des enfants de moins de 16 ans 134 cas - 1 122 témoins Sclérose en plaques	Taux de vaccination cas : 56 % Taux de vaccination témoins : 54 % Pas d'augmentation de risque de survenue de première poussée chez l'enfant quels que soient le nombre de doses reçues et le délai entre la vaccination et la première poussée (délai maximum de survenue > 6 ans)
1994-2003 [30]	Étude cas-témoin chez les enfants 349 cas-2 941 témoins Survenue d'un épisode de démyélinisation	aOR = 0,74 (IC95 % : 0,54 ; 1,02) Suivi ≥ 3 ans aOR = 1,5 (IC95 % : 0,93-2,43) > 3 ans : aOR = 1,5 (IC95 % : 0,93-3,43)
2008-2011 [50]	Étude cas-témoin 780 cas - 3 885 témoins Sclérose en plaques et autres atteintes démyélinisantes centrales	OR = 1,12 (IC 95 % : 0,72 ; 1,73) Suivi jusqu'à 30 ans

Tableau III. Résumé des publications sur le lien entre le risque d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central et la vaccination contre l'hépatite B. OR : odds ratio ; aOR : odds ratio ajusté ; HR : hazard ratio ; aHR : hazard ratio ajusté ; RR : risque relatif.

En revanche, un sous-groupe d'enfants, dits compliants à la vaccination, a été décrit, au sein duquel une augmentation du risque de poussée démyélinisante (OR 1,74 [1,03 ; 2,95]) et de SEP confirmée (OR 2,77 [1,23 ; 6,24]) concernait les enfants vaccinés avec ENGERIX B® plus de trois ans avant la première manifestation de la maladie. Ce résultat, établi à partir de 160 tests statistiques, est vraisemblablement lié au risque d'erreur. Le Haut conseil de la santé publique (HCSP), en accord avec l'avis d'experts épidémiologistes réunis par l'AFSSAPS (actuelle ANSM), la Commission nationale de pharmacovigilance et des experts internationaux, a considéré que « *le résultat de l'analyse statistique complémentaire du sous-groupe d'enfants ayant observé le calendrier vaccinal, analyse conduite a posteriori, présente les caractéristiques d'un résultat statistique fortuit* » [31].

Enfin, une méta-analyse [32] a confirmé l'absence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et survenue d'une SEP (OR = 1 [0,74 ; 1,37]).

Alors que les notifications de cas de maladies démyélinisantes associées à la vaccination contre l'hépatite B sont devenues très rares, certains tentent de lier la survenue de cas de myofasciite à macrophages à cette vaccination et à l'aluminium contenu dans les vaccins. Parmi les 496 cas de myofasciite à macrophages colligés par l'ANSM, plus de 70 % avaient reçu un vaccin contenant la valence hépatite B [33]. Ce pourcentage très élevé n'est ni surprenant ni évocateur d'une association, dans la mesure où la myofasciite à macrophages est une lésion anatomo-pathologique consécutive à une vaccination contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Il faut souligner l'absence de groupe témoin dans ces études, ce qui ne permet pas d'établir de lien de causalité. Le HCSP dans un rapport récent a estimé que « *les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques*⁵ ».

Au total, alors que les discussions relatives à la sécurité des vaccins contre l'hépatite B restent cantonnées à la France, aucune donnée scientifique ne vient confirmer le lien entre cette vaccination et les effets indésirables allégués.

Représentations des bénéfices et risques du vaccin

En France, l'opinion de la population générale et des professionnels de santé a été majoritairement favorable à la vaccination comme pratique de santé publique sur une très longue durée. Cependant, les controverses autour de la vaccination contre l'hépatite B en France, ou de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) en Grande-Bretagne, supposées à l'origine de pathologies neurologiques ou immunitaires [34, 35], ont généré et entretenu des inquiétudes et réserves sur certaines vaccinations, de la part des parents ou des professionnels de santé [36, 37].

En outre, en France, les décisions judiciaires concernent deux catégories bien distinctes de personnes susceptibles d'avoir eu des effets indésirables du vaccin : (1) les professionnels de santé ayant été l'ob-

jet d'une obligation vaccinale⁶ qui sont devant les tribunaux administratifs et qui obtiennent régulièrement gain de cause, y compris devant le Conseil d'État, et (2) les personnes hors obligation vaccinale, qui relèvent de la justice civile et qui ont été jusqu'à présent toujours déboutées. Dans chaque cas, des argumentations juridiques sont élaborées pour déterminer la causalité entre vaccination et maladie, ne recoupant que partiellement les modalités de la preuve scientifique en vigueur, notamment l'épidémiologie [38].

Dans ce contexte, la perception du bénéfice vaccinal contre le VHB varie selon différents facteurs : la spécialité ou le mode d'exercice des médecins (les pédiatres y sont plus favorables que les médecins généralistes, et ces derniers sont plus favorables que les médecins faisant de l'homéopathie ou de l'acupuncture), le lieu d'exercice du médecin généraliste (davantage favorable en Île-de-France que dans les régions méditerranéennes ou du Nord), l'âge et le niveau socioculturel du patient (les jeunes et les non diplômés ayant une opinion moins défavorable), la population cible à vacciner (plus favorable pour les adultes, moins pour les nourrissons). Ces disparités se retrouvent également dans des pratiques suivant les groupes à risque définis par la politique vaccinale : ainsi, les professionnels de santé proposent plus rarement un dépistage du VHB (et donc une vaccination) à leurs patients originaires des pays de forte endémicité qu'aux usagers de drogues (chez lesquels la prévalence de l'infection virale B est pourtant plus faible) [39, 40].

Du côté des patients, 17,0 % des personnes défavorables à certaines vaccinations déclarent être spécifiquement défavorables à la vaccination contre l'hépatite B (*Baromètre santé*, 2010). Un important frein à la vaccination est le faible niveau d'information sur les hépatites B et C (et notamment chez les personnes non diplômées ou avec un niveau de revenus faible). Ce défaut d'information porte sur les risques évolutifs de l'infection et les soins préventifs (vaccin) ou curatifs (traitements antiviraux).

⁶ La vaccination des soignants a été recommandée dès la mise sur le marché du vaccin, pour les protéger et prévenir la transmission soignant-soigné. Recommandée dès 1982, la vaccination devient obligatoire par la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 : « *toute personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B* » (art. L311-4 du code de santé publique). Le simple fait de travailler dans un établissement de soins n'impose pas, de facto, la vaccination : le médecin du travail évalue si l'exposition au risque du professionnel la justifie. En revanche, à l'entrée dans le cursus, l'obligation concerne « *tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé* [...] ». Du fait du caractère obligatoire de cette vaccination, un refus du vaccin peut conduire à l'inaptitude d'un professionnel ou à l'impossibilité de s'inscrire dans la filière choisie pour un étudiant. Une instruction récente (DGS/RI1/RI2/2014/21 du 21 janvier 2014) souligne, en effet, qu'il est impossible de « *dérogé à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B pour les élèves ou étudiants souhaitant s'engager dans des formations médicales, pharmaceutiques et paramédicales* [...] » et qu'il en est de même en cas de contre-indication à la vaccination.

⁵ http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf

En dépit de ces éléments, la couverture vaccinale chez le nourrisson a fortement augmenté et cette augmentation est le résultat de l'association entre la vaccination contre le VHB et d'autres valences vaccinales dont certaines sont encore obligatoires (diphtérie, tétanos, polio) avec l'introduction et le remboursement (65 %) du vaccin hexavalent, et de la réduction du nombre d'injections.

Conclusion - Recommandations

En lien avec les recommandations de l'OMS pour une couverture vaccinale universelle, quel que soit le niveau d'endémicité des pays :

1. Promouvoir l'application intégrale des stratégies de vaccination contre l'hépatite B recommandées en France et confirmées par l'avis du 14 décembre 2007 du Haut conseil de la santé publique (HCSP).
2. Poursuivre les efforts de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B en réduisant les disparités régionales.
3. Profiter de tout contact d'un enfant ou d'un adolescent avec un professionnel de santé pour vérifier son statut vaccinal, effectuer, si besoin, sa mise à jour et, selon les résultats, proposer une vaccination contre l'hépatite B. Cette action pourrait s'inscrire dans le cadre du contrat d'objectifs et de moyens entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et l'État, et faire l'objet d'un objectif de santé publique proposé à chaque médecin.
4. Profiter de tout contact d'une personne à risque avec un professionnel de santé ou une structure d'accueil dédiée pour vérifier son statut vaccinal, effectuer, si besoin, sa mise à jour et, selon les résultats, proposer la vaccination contre l'hépatite B après avoir vérifié l'absence de marqueur sérologique de l'hépatite B.
5. Assurer la vaccination contre l'hépatite B chez les adolescents avec le soutien des tutelles par des actions de communication ciblées et adaptées.

6. Renforcer l'accès à la vaccination des personnes à risque d'hépatite B, avec, notamment, la mise à disposition gratuite du vaccin dans les lieux de dépistage ou de soins fréquentés par ces personnes.

7. Faire que la vaccination contre l'hépatite B, lorsqu'elle est faite « en ville », actuellement remboursée à 65 %, soit prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie.

8. Diffuser plus activement les recommandations de vaccination contre l'hépatite B auprès des médecins généralistes et spécialistes (formation initiale et formation médicale continue). ♦

Hepatitis B vaccination: a review

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 196-204.
2. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2832-8.
3. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 209-14.
4. Bruce M, Bruden DJ, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30 year follow-up study and response to a booster dose (abstract). *Hepatology* 2013 ; 58 : 300A.
5. Fitz Simmons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine* 2013 ; 31 : 584-90.
6. Spradling PR, Xing J, Williams R, et al. Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. *Clin Vaccine Immunol* 2013 ; 20 : 559-61.

Composition du groupe de travail

Dominique Abiteboul, médecin du travail, hôpital Bichat Claude Bernard, 75877 Paris Cedex 18, France
Elisabeth Bouvet, infectiologue, hôpital Bichat Claude Bernard, 75877 Paris Cedex 18, France
Daniel Floret, pédiatre, université Claude Bernard Lyon1, 69100 Villeurbanne, France
Jean-François Gehanno, médecin du travail, CHU de Rouen, 76031 Rouen Cedex, France
Jean Paul Guthmann, épidémiologiste, Institut de veille sanitaire, 94415 Saint-Maurice, France
Carmen Hadey, bénévole militante, Sos hépatites Alsace, 67000 Strasbourg, France
Alexis Jacquet, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 93285 Saint-Denis, France
Stéphane Lévy, hépatologue, hôpital Gouin, 92110 Clichy, France
Daniel Lévy-Bruhl, épidémiologiste, Institut de veille sanitaire, 94415 Saint Maurice Cedex, France
Lionel Piroth, infectiologue, CHU-Hôpital du Bocage, 21079 Dijon Cedex, France
Isabelle Morer, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 93285 Saint-Denis Cedex, France
David Rey, hôpitaux universitaires, 67091 Strasbourg, France
Philippe Sogni, hépatologue, hôpital Cochin, 75014 Paris, France
Didier Tornay, sociologue, Institut national de la recherche agronomique, 94200 Ivry-sur-Seine, France
Johan Volant, chargé de mission, Fédération SOS hépatites, 75020 Paris, France

Sous la direction de **Odile Launay**, infectiologue, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France
odile.launay@cch.aphp.fr



RÉFÉRENCES

7. Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. Vaccination contre l'hépatite B. In : *Guide de vaccinations - édition 2012*. Saint-Denis, France : Éditions Inpes, 2012 : 108-22.
8. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for control. *Sem Liv Dis* 1991 ; 11 : 84-92.
9. Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. Calendriers vaccinaux dans le monde. In : *Guide de vaccinations - édition 2012*. Saint-Denis, France : Éditions Inpes, 2012 : 281-3.
10. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 14-15 : 131-57.
11. Institut de veille sanitaire. Dossier thématique « Couverture vaccinale ». Disponible sur <http://www.invs.sante.fr>
12. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, et al. A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 113.
13. Schlafer J, Avril E, Boubilley D, et al. Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les patients vus à la consultation de médecine générale d'un centre de référence pour toxicomanes. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 ; 7 : 41-4.
14. Launay O, Le Strat Y, Tosini W, et al. Impact of free HBV vaccination and/or healthcare workers training on vaccine acceptability in high risk subjects. San Francisco, California, USA : ICAAC, September 9-12, 2012.
15. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, et al. Vaccination coverage of health care personnel working in health care facilities in France: results of a national survey, 2009. *Vaccine* 2012 ; 30 : 4648-54.
16. Loulergue P, Fonteneau L, Armengaud JB, et al. Vaccine coverage of healthcare students in hospitals of the Paris region in 2009: the Studyvax survey. *Vaccine* 2013 ; 31 : 2835-8.
17. Chiang CJ, Yang YW, You SL, et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013 ; 310 : 974-6.
18. Stroffolini T, Guadagnino T, Rapicetta M, et al. The impact of a vaccination campaign against hepatitis B on the further decrease of hepatitis B virus infection in a southern Italian town over 14 years. *Eur J Intern Med* 2012 ; 23 : 190-2.
19. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007 ; 25 : 8726-31.
20. Antona D, Couturier E, Larsen C. Epidemiology of viral hepatitis in France. *Rev Prat* 2011 ; 61 : 25-7, 30-2.
21. Brouard C, Bousquet V, Léon L, et al. Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; 19 : 201-13.
22. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. HCSP, 2008. Disponible à http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20081002_HepB.pdf
23. Update vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1996 ; 45 (RR-12) : 1-35.
24. Hepatitis B vaccines. WHO position paper, 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 ; 84 : 405-20.
25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Procès-verbal de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre 2011 relatif à l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre l'hépatite B. Disponible à http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf (consulté le 21/10/2013).
26. Denis F, Barin F, Gaudelus J. *Vaccin hépatite B. Vaccinologie. Progrès en pédiatrie*. Rueil-Malmaison : Doin Éditeurs, 2008 : 209-35.
27. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section Maladies transmissibles concernant la vaccination contre l'hépatite virale B (séance du CTV du 14 septembre 2004). Disponible à www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=amt_260904_vac_hepB.Hernan.pdf
28. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 ; 63 : 838-42.
29. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 504-9.
30. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009 ; 72 : 873-80.
31. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. 2 octobre 2008. Disponible à http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20081002_HepB.pdf
32. Farez MF, Corrae J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1197-206.
33. Haut Conseil de la santé publique. Aluminium et vaccins. Rapport du 11 juillet 2013. Disponible à http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130711_aluminiumetvaccins.pdf
34. Benkimoun P. Vaccination contre l'hépatite B : succès pour la santé publique dans le monde, controverse en France. *Hérodote* 2011 ; 143 : 120-36.
35. Hobson-West P. Trusting blindly can be the biggest risk of all: organised resistance to childhood vaccination in the UK. *Social Health Illn* 2007 ; 29 : 198-215.
36. Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C (sous la direction de). *Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux*. Collection Études santé. Saint-Denis : Inpes, 2008 : 252 p.
37. Moulin AM. Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? *Rev Epidemiol Santé Publ* 2006 ; 54 (suppl 1) : 81-7.
38. Rade C. *Causalité juridique et causalité scientifique : de la distinction à la dialectique*. Les responsabilités du fait des médicaments dangereux. *Revue Générale de Droit Médical*, n° spécial, mars 2012.
39. Brouard C, Gautier A, Saboni L, et al. Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 29-30 : 333-8.
40. Gautier A (sous la direction de). *Baromètre santé médecins généralistes 2009*. Collection Baromètres santé. Saint-Denis : Inpes, 2011 : 266 p.
41. Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, et al. The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination. *Rev Neurol* 2000 ; 156 : 242-6.
42. Fourrier A, Bégaud B, Alperovitch A, et al. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharm* 2001 ; 51 : 489-90.
43. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM, et al. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999 ; 5 : 964-5.
44. Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiol* 2002 ; 21 : 180-6.
45. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 327-32.
46. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in multiple sclerosis study group. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 319-26.
47. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000 ; 355 : 549-50.
48. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007 ; 130 : 1105-10.
49. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 ; 161 : 1176-82.
50. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014 ; 71 : 1506-13.
51. Données actuelles sur la vaccination contre l'hépatite B : mise au point. *Rev Prat* 2015 ; 65 (sous presse).
52. Rapport de recommandations 2014 (sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF). *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C*. Paris : EDK/EDP Sciences, 2014.

TIRÉS À PART

O. Launay



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 492 dans ce numéro de m/s**

