

# Vaccination incomplète contre l'hépatite B : intérêt d'un rattrapage tardif ?

Christophe Hommel (christophe.hommel@chru-strasbourg.fr)<sup>1</sup>, Stéphanie Deboscker<sup>2</sup>, Jacinthe Foegle<sup>2</sup>, Catherine Latrech-Jung<sup>1</sup>, Ariane Vix<sup>1</sup>, Dominique Badila<sup>1</sup>, Daniel Christmann<sup>3</sup>

1/ Centre de vaccinations internationales, Centre hospitalier régional universitaire, Strasbourg, France

2/ Équipe opérationnelle d'hygiène, Centre hospitalier régional universitaire, Strasbourg, France

3/ Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier régional universitaire, Strasbourg, France

## Résumé / Abstract

**Objectif** – Évaluer l'efficacité d'un rattrapage tardif chez les patients n'ayant pas terminé la vaccination contre le virus de l'hépatite B.

**Méthode** – Tous les patients consultant dans un centre de vaccinations internationales entre septembre 1999 et mars 2010, et non à jour de la 3<sup>e</sup> dose de vaccin contre l'hépatite B, se sont vus proposer une dose de vaccin et, un mois plus tard, un contrôle de leur taux d'anticorps anti-HBs.

**Résultats** – Parmi les 616 cas inclus rétrospectivement dans l'étude, 317 (51,5%) ont eu une sérologie de contrôle. Une réponse positive a été objectivée chez 91,5% d'entre eux, avec un meilleur taux de réponse immunitaire chez les femmes (95,0% versus 88,7%,  $p=0,04$ ). Globalement, le délai moyen de retard pour la 3<sup>e</sup> dose est de 6,5 ans, mais il est significativement plus long chez les non réponders (7,7 ans). Pour les réponders, indépendamment du nombre d'années de retard, le taux d'anticorps était dans 73% des cas significativement supérieur à 500 UI/L ( $p<0,001$ ). Une majorité des patients (57%) avait débuté la vaccination entre 1994 et 1998.

**Conclusion** – Malgré un délai de retard pour la 3<sup>e</sup> dose de plus de 6 ans en moyenne, plus de 90% des patients mis à jour de leur vaccination contre l'hépatite B et contrôlés sérologiquement obtenaient un résultat positif en anticorps anti-HBs. Le sexe masculin, le délai de retard ainsi que l'âge au début de la vaccination semblent jouer sur la réponse immunitaire. L'absence de rappel semble principalement liée à la polémique qui a suivi, en France, l'importante campagne de vaccinations de 1994-1998.

## Hepatitis B incomplete vaccination: interest of a late catch-up vaccine?

**Objectives** – Estimate the efficiency of a late catch-up vaccine against hepatitis B virus for patients who did not complete hepatitis B vaccination.

**Methods** – All patients consulting in a international vaccination centre between September 1999 and March 2010 who had not completed the third dose of hepatitis B vaccination were proposed one vaccine dose, as well as the control of their HBs antibodies rate after one month later.

**Results** – Out of 616 patients included retrospectively in the survey, a serological control was performed in 317 patients (51.5%). A positive rate of antibodies was observed in 91.5% of them, with a higher rate in women (95.0% vs. 88.7%;  $p=0.04$ ). Globally, the overall median delay for the third dose was 6.5 years, but was significantly longer for those who did not respond to the vaccine (7.7 years). For those who responded to the vaccine, regardless of the delay, the antibodies rate was significantly higher than 500 UI/L ( $p<0.001$ ) in 73% of the cases. A majority of patients (57%) had started vaccination between 1994 and 1998.

**Conclusion** – In spite of an average 6 year-delay for the third dose, more than 90% of the patients with up-to-date vaccination against hepatitis B and serologically tested, had a positive result of their HBs antibodies rate. The male gender, the long delay as well as the starting age of vaccination seem to interact with the immune response. The lack of catching-up is primarily due to the controversy that followed the mass vaccination campaign in France between 1994 and 1998.

## Mots-clés / Keywords

Hépatite B, rappel, vaccin, sérologie, taux d'anticorps anti-HBs / Hepatitis B, catch-up, vaccination, serology, HBs antibodies rate

## Introduction

Avec plus de 350 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et 2 millions de morts par an (10<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde), l'hépatite B représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Pourtant, la maladie est accessible depuis plus de 20 ans à une prophylaxie efficace par la vaccination. En France, la vaccination a été recommandée pour la première fois en 1982 aux personnels de santé, puis élargie les années suivantes à d'autres populations à risque élevé d'exposition au VHB, notamment aux enfants nés de mère porteuse de l'antigène HBs (Ag Hbs) (dépistage instauré en 1992). Depuis 1994, le schéma vaccinal initial de 1981, qui comportait quatre injections, a été allégé à trois. De même, les rappels ultérieurs, initialement prévus tous les cinq ans après les injections initiales, ne sont plus apparus nécessaires chez les sujets répondeurs (hormis certaines catégories professionnelles) [1].

Avec une prévalence du portage de l'antigène HBs (Ag HBs) estimée à 0,65% en 2004, la France fait partie des pays de faible endémie pour l'infection par le VHB [2]. Cette faible prévalence correspond toutefois à près de 300 000 personnes porteuses chro-

niques du VHB, qui constituent ainsi un réservoir non négligeable pour la transmission de l'infection [3]. De plus, seulement 45 à 50% des personnes âgées de 18 à 80 ans porteuses de l'Ag HBs connaissent leur statut. La surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire en France sous-estime le nombre réel de cas, mais la moitié des cas notifiés auraient pu être évités si les recommandations vaccinales en vigueur avaient été respectées.

Le vaccin contre le VHB est considéré comme le premier vaccin efficace contre un cancer viro-induit. C'est un vaccin égoïste, dans la mesure où il protège l'individu qui en bénéficie, mais c'est aussi une vaccination altruiste, dès lors qu'on soumet la population à un programme de vaccination universelle comme le recommande l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis 1991. La vaccination contre le VHB va non seulement permettre de prévenir les hépatites aiguës, mais aussi le passage à la forme chronique et les complications : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

En population générale, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) et le Comité technique des vaccinations (CTV) recommandent un schéma préférentiel en trois injections, qui respecte un intervalle d'au

moins un mois entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> injection, et un intervalle compris entre 5 et 12 mois entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> injection, (schéma M0-M1-M6) [4]. Depuis 2009, on peut proposer aux adolescents âgés de 11 à 15 ans, en l'absence de toute exposition à un risque d'hépatite B, un protocole court en deux doses adultes (M0, M6) [5].

L'intérêt d'une 3<sup>e</sup> dose, même tardive, se base sur l'immunogénicité obtenue par la vaccination contre l'hépatite B. L'efficacité de la vaccination se mesure à l'aptitude du sujet à développer des anticorps anti-HBs (AC anti-HBs) ; cette production est maximale après la 3<sup>e</sup> dose. Une concentration d'AC anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, mesurée 1 à 3 mois après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose, est considérée comme un marqueur fiable de la protection contre l'infection [4]. La vaccination contre le VHB induit des concentrations protectrices d'anticorps chez plus de 95% des nourrissons, enfants et jeunes adultes en bonne santé [6]. L'injection de la 3<sup>e</sup> dose met en jeu le mécanisme de la mémoire immunitaire et entraîne une production importante d'AC anti-HBs. Pour Mast et coll. [7], une mesure d'AC anti-HBs positive chez des sujets n'ayant pas reçu une série complète de doses de vaccin ne témoigne pas d'une protection à long terme contre l'infection. Terminer le protocole

vaccinal est donc un élément clé pour parfaire la réponse immunitaire avant tout contrôle sérologique. Le centre de vaccinations internationales (CVI) de Strasbourg reçoit chaque année de 7 000 à 8 000 patients, dont 3 500 à 4 500 pour vaccination anti-amarile. Lors des consultations, les médecins du CVI, qui vérifient systématiquement les carnets de santé ou de vaccination des patients, ont constaté que certains d'entre eux n'avaient pas reçu l'injection de la 3<sup>e</sup> dose contre l'hépatite B. Il leur a été proposé de réaliser cette injection (quel que soit le délai de retard) et de s'assurer de la bonne réponse par un dosage sérologique d'AC anti-HBs un mois après. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité de cette 3<sup>e</sup> dose tardive contre le VHB chez les patients n'ayant pas terminé la vaccination anti-hépatite B et de vérifier si le mécanisme de la mémoire immunitaire avait fonctionné. Secondairement, il s'agissait de déterminer si le délai de retard, l'âge au début de la vaccination, l'âge au rattrapage ou les caractéristiques des patients avaient pu influencer la réponse immunitaire.

## Population et méthode

Une étude rétrospective a été menée sur une cohorte de patients non à jour de leur vaccination contre l'hépatite B. Entre le 6 septembre 1999 et le 31 mars 2010, tout patient consultant le CVI de Strasbourg, ayant commencé une vaccination contre l'hépatite B (soit deux doses à un mois d'intervalle) et n'ayant pas reçu de 3<sup>e</sup> dose, s'est vu proposer une mise à jour de cette vaccination, quel que soit le délai écoulé depuis les deux premières injections. L'injection de rattrapage a été réalisée avec les vaccins Engerix B20<sup>®</sup> ou Genhevac B<sup>®</sup> pour les adultes, et avec le vaccin Engerix B10<sup>®</sup> pour les enfants. Un contrôle sérologique par dosage des AC anti-HBs - bien que n'étant pas recommandé en pratique courante - a été proposé à chaque patient vacciné. La prise de sang a été réalisée un mois après l'injection pour pouvoir objectiver la présence d'AC [8].

De façon rétrospective, la date d'injection du vaccin a été retenue comme date d'inclusion du patient dans l'étude. Les personnes pour lesquelles il n'y avait pas de données précises pour les deux premières doses de vaccination et celles ayant refusé la mise à jour n'ont pas été incluses dans l'étude. Les patients qui n'ont pas effectué le contrôle sérologique après l'injection du vaccin ont été considérés comme des perdus de vue (PdV).

À partir des dossiers médicaux de consultation, ont été recueillis dans un fichier anonymisé : la date de la consultation, la date de naissance, le sexe, le pays de destination, le nombre d'années de retard pour le rappel et les résultats de la sérologie. Les résultats sérologiques <10 UI/L ont été considérés comme négatifs (patients non répondeurs : NR) ; les résultats positifs ( $\geq 10$  UI/L) ont été classés en 3 classes :  $\geq 10$ -100 UI/L ;  $> 100$ -<500 UI/L et  $\geq 500$  UI/L. Les patients avec un résultat positif ont été appelés « patients répondeurs » (R). Le nombre d'années de retard correspondait au délai entre la date théorique de la 3<sup>e</sup> dose (1 an après le début de la vaccination) et la date de la consultation pendant laquelle était réalisé le rattrapage. Ce délai de retard a été caté-

gorisé en : " $\leq 5$  ans", "6-10 ans" et " $\geq 11$  ans". Les données ont été saisies sur EpiData<sup>®</sup>. Les tests de comparaisons utilisés sont le test de Chi2 et le test de Student et ont été effectués sur EpiInfo6. Le seuil de significativité est fixé à 5%.

Cette étude rétrospective a été motivée *a posteriori* par la disponibilité des données sérologiques existantes, initialement obtenues dans un but de contrôle clinique.

## Résultats

Sur la période d'étude (septembre 1999 - mars 2010), 616 patients ont été inclus. Quinze patients n'avaient pas accepté la mise à jour vaccinale. Les patients inclus étaient âgés de 10 à 88 ans (âge moyen 40 ans, âge médian 38 ans), le sexe-ratio H/F était de 1,26. Plus de 50% des patients se situaient dans les tranches d'âge 21-30 ans et 31-40 ans (tableau 1).

Les 299 PdV avaient 39 ans de moyenne d'âge (médiane 37 ans) et un retard moyen pour le rappel

de 6,5 ans (médiane 6 ans). La répartition selon les tranches d'âge au début de la vaccination et au moment du rattrapage était homogène pour le groupe PdV et pour le groupe des patients ayant réalisé la sérologie de contrôle (tableau 2). Globalement, le nombre d'années de retard vaccinal était de 6,5 années en moyenne (médiane 6 ans), avec des extrêmes allant de 1 an à 18 ans. Le délai de retard moyen était identique chez les hommes et chez les femmes. Il était significativement plus long chez les patients du groupe NR par rapport aux patients R (respectivement 7,7 ans et 6,4 ans) ( $p < 0,04$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes d'âge des R et des NR ( $p = 0,15$ ), qui étaient respectivement de 40 ans et de 44 ans (tableau 2).

Une sérologie de contrôle a été effectuée chez 317 (51,5%) des 616 cas inclus. Une réponse immunitaire positive a été montrée chez 91,5% d'entre eux, avec un meilleur taux de réponse chez les femmes (95,0% *versus* 88,7%,  $p = 0,04$ ). Le taux d'AC dépassait les 500 UI/L chez 73% des R

**Tableau 1** Rattrapage tardif de la vaccination contre l'hépatite B, Centre de vaccinations internationales, Strasbourg, 1999-2010 : répartition par tranche d'âge des répondeurs, non répondeurs et perdus de vue / *Table 1* Late catch-up vaccination against hepatitis B. International vaccination centre, Strasbourg, 1999-2010: age distribution in respondents, non-respondents and lost-to-follow up

Tranches d'âge	Répondeurs n (%)	Non répondeurs n (%)	Répondeurs + Non répondeurs n (%)	Perdus de vue n (%)	Total n (%)
10-20 ans	14 (4,8)	2 (7,4)	16 (5,0)	9 (3,0)	25 (4,1)
21-40 ans	148 (51,0)	11 (40,7)	159 (50,1)	173 (57,9)	332 (53,9)
41-60 ans	106 (36,6)	12 (44,4)	118 (37,2)	102 (34,1)	220 (35,7)
$\geq 61$ ans	22 (7,6)	2 (7,4)	24 (7,6)	15 (5,0)	39 (6,3)
Total	290	27	317	299	616

**Tableau 2** Rattrapage tardif de la vaccination contre l'hépatite B, Centre de vaccinations internationales, Strasbourg, 1999-2010 : répartition des répondeurs, des non répondeurs et des perdus de vue selon le sexe, l'âge et le délai de retard vaccinal / *Table 2* Late catch-up vaccination against hepatitis B. International vaccination centre, Strasbourg, 1999-2010 : sex, age, and vaccination delay distribution in respondents, non-respondents and lost-to-follow up

		Patients inclus n (%)	Répondeurs n (%)	Non répondeurs n (%)	Perdus de vue n (%)
Sexe	Hommes	344 (55,8)	157 (25,5)	20 (3,2)	167 (27,1)
	Femmes	272 (44,2)	133 (21,6)	7 (1,1)	132 (21,4)
Total		616 (100,0)	290 (47,0)	27 (4,4)	299 (48,5)
Sexe ratio H/F		1,3	1,2	2,8	1,2
Âge au moment du rappel (ans)	Moyenne	40	40	44	39
	Médiane	38	39	43	37
Délai de retard du rappel HB (ans)	Moyenne	6,5	6,4	7,7	6,5
	Médiane	6	6	7	6
Âge au début de la vaccination (ans)	Moyenne	32	33	36	32
	Médiane	30	31	36	29

**Tableau 3** Rattrapage tardif de la vaccination contre l'hépatite B, Centre de vaccinations internationales, Strasbourg, 1999-2010 : réponse en anticorps selon les années de retard chez les répondeurs / *Table 3* Late catch-up vaccination against hepatitis B. International vaccination centre, Strasbourg, 1999-2010 : antibodies response according to the number of years of delay in respondents

Années de retard	$\geq 10$ -<100 UI/L n (%)	$\geq 100$ -<500 UI/L n (%)	$\geq 500$ UI/L n (%)	Total n (%)
$\leq 5$ ans	16 (11,3)	22 (15,6)	103 (73,0)	141 (100,0)
6-10 ans	16 (12,9)	19 (15,3)	89 (71,8)	124 (100,0)
$\geq 11$ ans	5 (20,0)	1 (4,0)	19 (76,0)	25 (100,0)
Total	37 (12,7)	42 (14,5)	211 (72,8)	290 (100,0)

**Tableau 4** Rattrapage tardif de la vaccination contre l'hépatite B, Centre de vaccinations internationales, Strasbourg, 1999-2010 : réponse en anticorps chez les répondeurs selon l'âge au début de la vaccination / **Table 4** Late catch-up vaccination against hepatitis B. International vaccination centre, Strasbourg, 1999-2010 : antibodies response in responders by age at the beginning of vaccination

Âge au début de la vaccination chez les répondeurs	≥10-<100 UI/L n (%)	100-<500 UI/L n (%)	≥500 UI/L n (%)	Total n (%)
≤20 ans	7 (11,1)	9 (14,3)	47 (74,6)	63 (100,0)
21-40 ans	16 (11,4)	16 (11,4)	108 (77,1)	140 (100,0)
≥41 ans	14 (16,1)	17 (19,5)	56 (64,4)	87 (100,0)
Total	37 (12,7)	42 (14,5)	211 (72,8)	290 (100,0)

(tableau 3). La réponse moyenne en taux d'AC, lorsque le résultat était <500 UI/L, était de 163 UI/L (médiane 124 UI/L). Il n'y avait pas de différence significative selon le sexe concernant les taux d'AC. Les R ayant débuté la vaccination avant l'âge de 40 ans présentaient un taux d'AC ≥500 UI/L dans 76,4% des cas, *versus* 64,4% au-delà de 41 ans ( $p=0,03$ ) (tableau 4).

Une majorité de patients (56%) avaient débuté leur vaccination dans la période 1994-1998 et 30% dans la période 1999-2003 ( $p<0,001$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les sexes concernant la période du début de vaccination ( $p=0,7$ ). Les patients avaient commencé leur vaccination à l'âge de 32 ans en moyenne (médiane 30 ans). Au début de la vaccination, la moyenne d'âge était de 33 ans chez les R (médiane 31 ans) et de 36 ans pour les NR (médiane 36 ans) (tableau 2).

## Discussion

Plusieurs études montrent que de nombreux voyageurs négligent non seulement les vaccinations spécifiques pour les séjours à l'étranger, mais aussi les vaccinations classiques recommandées en France [9;10]. La consultation au CVI, à l'occasion d'un voyage ou non, est donc un moment propice pour mettre à jour le calendrier vaccinal des patients.

Dans notre étude, l'Afrique était la destination de 72% des personnes qui consultaient, principalement le Sénégal. L'Amérique venait en deuxième position (13%), suivie de l'Asie (11%). Or, de nombreux pays présentent sur ces continents une prévalence élevée d'hépatite B (Ag HBs >8%), raison pour laquelle, selon le type de séjour (prolongé ou à risque), il est recommandé de proposer la vaccination contre l'hépatite B. De plus, quelle que soit la destination (zone d'endémie ou non), la durée de séjour ou la nature du séjour (balnéaire ou aventureux), les voyageurs qui n'ont pas achevé leur vaccination contre l'hépatite B doivent se voir proposer cette injection avant leur départ.

Les données de la littérature relatives à l'immunogénicité montrent que, quelle que soit la classe d'âge, une interruption du calendrier de vaccination contre l'hépatite B n'exige pas qu'on le reprenne ensuite à zéro, comme c'est le cas pour une majorité des vaccinations du calendrier. Pour Mangione et coll. [11], si la première série de vaccins n'est pas terminée, le rappel doit être administré dès que possible. Il y a aujourd'hui consensus pour considérer qu'un délai important entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> dose est à déconseiller, en particulier chez les personnes à risque.

Plus de 600 patients ont été inclus dans notre étude et, parmi les 317 ayant réalisé la sérologie de

contrôle, la réponse en AC anti-HBs était positive (≥10 UI/L) dans 91,5% des cas. Les patients à jour de la vaccination et qui ont un taux d'AC ≥10 UI/L sont protégés contre le risque d'infection par le VHB [8]. La protection retrouvée chez les R, quel que soit le nombre d'années de retard, était excellente puisque 73% d'entre eux avaient un taux d'AC ≥500 UI/L. Or, plus le pic des concentrations en anticorps anti-HBs est élevé après le rappel, plus il faudra de temps pour que ces concentrations d'anticorps baissent et deviennent inférieures à 10 UI/L [2;12]. Toutefois, toute personne ayant eu un résultat positif après un schéma vaccinal complet reste protégée, même si le taux d'AC devient indétectable. Dans notre étude, le sexe, le délai de retard ainsi que l'âge au début de la vaccination semblent jouer sur la réponse immunitaire. Nous n'avons pas trouvé d'explication immunologique en ce qui concerne le sexe. Cette différence liée au sexe n'est pas imputée à une différence de distribution d'âge entre les sexes. Les NR ont un retard significativement plus élevé (7,7 ans) que les R (6,4 ans) ( $p=0,04$ ) et ont commencé la vaccination plus tardivement. Les femmes ont un taux de réponse meilleur que les hommes (95,0% *versus* 88,7%). La réponse en taux d'AC est un peu moindre chez les patients R ayant débuté la vaccination après l'âge de 40 ans ( $p<0,03$ ).

De nombreuses études ont montré la persistance de la protection vaccinale au long cours [2;8;12]. Celle de Liao et coll. [13] a confirmé, chez des nourrissons à risque élevé d'hépatite B immunisés dès la naissance, une efficacité vaccinale de 96%. Ces éléments plaident en faveur d'une vaccination des nourrissons, pour éviter le risque extrêmement élevé de passage à la chronicité pour ceux infectés avant l'âge de 5 ans ou, à défaut, des enfants et/ou des adolescents, à un âge où la réponse immunitaire est optimale, tant en pourcentage de réponse qu'en titre d'AC. Toutefois, 3 à 10% des sujets sains vaccinés contre l'hépatite B, au sein de la population générale, sont des « moindres répondeurs » ou des « non répondeurs », c'est-à-dire qu'après trois, voire quatre doses de vaccin, leur titre d'AC n'atteint pas 10 UI/L. Plusieurs facteurs de risque de non réponse ont été décrits : les personnes immunodéprimées, les sujets atteints de défaillance rénale chronique (dialysés), l'exogénose, certains groupes tissulaires HLA, notamment les phénotypes DQ2, DR3 et DR7 (cette non-réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires), les fumeurs, les sujets obèses avec un indice de masse corporelle supérieur à 35 et l'âge [14].

Dans notre étude, les caractéristiques étaient similaires entre les R et les PdV en termes d'âge, de sexe,

de délai de retard et d'année de début de vaccination. Le délai d'un mois à respecter entre le rappel et le contrôle sérologique a été probablement un facteur expliquant les 48,5% de PdV. Pour diminuer le taux des PdV, il aurait été possible de rappeler par téléphone ces patients, mais ceci est extrêmement chronophage. En raison de la similitude entre les groupes R et PdV et des résultats satisfaisants du groupe R, nous pourrions émettre l'hypothèse que parmi les PdV, un même pourcentage de patients aurait répondu positivement au rappel, mais d'autres critères de comparaison seraient nécessaires pour conclure.

Il nous a paru intéressant de préciser l'année de début de vaccination pour comprendre pourquoi autant de patients n'avaient pas terminé leur vaccination. Quel que soit le sexe, une majorité de patients avait débuté la primovaccination dans la période 1994-1998. Quels sont donc les facteurs pouvant expliquer l'absence de la dernière injection ?

Des modélisations mathématiques réalisées aux États-Unis et au Canada, et l'expérience sur le terrain, ont montré dans les zones d'incidence basse d'hépatite B, comme la France, que pour obtenir une réduction d'au moins 90% sur un quart de siècle, il fallait vacciner simultanément les groupes à haut risque (professionnels de santé, nouveau-nés de mère Ag HBs positive), les jeunes adolescents et les nourrissons afin de prévenir tous les modes de transmission [15]. De nouvelles recommandations, appliquées dans les années 1990, visaient les groupes à risque que sont les pré-adolescents et les adolescents, ce qui justifiait une campagne de vaccination dans les collèges. Ces recommandations ont atteint leur objectif, mais la vaccination a débordé les groupes cibles et des adultes sans risques particuliers ont reçu la vaccination à cette occasion. C'est ainsi qu'en France, près de la moitié de la population a été vaccinée dans une période brève de 4 à 5 ans (28 millions de sujets). Pendant la même période, la vaccination des nourrissons, qui a toujours été une cible majeure de santé publique, n'a jamais dépassé 30%. Dans le même temps, l'existence de polémiques autour d'éventuels risques liés à la vaccination, qui ont débuté vers 1996 pour les atteintes démyélinisantes centrales (sclérose en plaques - SEP), en 1997 pour l'hydroxyde d'aluminium et la myofasciite à macrophages et en 1999 pour le thiomersal, peuvent expliquer que nombre de personnes n'ont jamais terminé la vaccination contre le VHB. Le 1<sup>er</sup> octobre 1998, le ministre chargé de la Santé a suspendu la vaccination en milieu scolaire en raison de l'impossibilité d'instaurer un dialogue singulier entre le médecin et la famille des enfants dans le cadre de la médecine scolaire. La suspension de la vaccination anti-hépatite B en milieu scolaire, bien que s'accompagnant du maintien de la recommandation de vacciner nourrissons et pré-adolescents, a été mal comprise. Elle a ainsi entraîné non seulement un ralentissement de la vaccination, mais aussi jeté un certain discrédit sur celle-ci, y compris chez les professionnels de santé, et retardé la vaccination des populations cibles telles que les nourrissons [16]. Enfin, à la suite de notifications d'épisodes démyélinisants chez des sujets récemment vaccinés reçues par l'Agence du médicament, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place et complétée par des études



épidémiologiques cas-témoins. De nombreuses études ont montré une absence d'association significative entre le vaccin contre l'hépatite B et la SEP : Touzé en 1997 [17] ; Abenham (non publié), Zipp [18] et Touzé [19] en 1998 ; Ascherio [20], Confavreux [21] et Sado- vnick [22] en 2000 ; De Stefano en 2003 [23]. Une seule étude, celle de Hernan, trouve une relation statistiquement significative [24]. Or, la méthodologie de cette étude est contestée par les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), qui y montre la présence de facteurs de confusion [14].

En 2004, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et le CTV ont considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France [25]. La Société française de pédiatrie et d'autres groupes de spécialités ont adhéré à ces recommandations et considèrent également le rapport entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB très positif. Fin 2008, l'Institut de veille sanitaire estimait, d'après les conclusions d'un des volets de l'étude KIDSEP, que chez les enfants vaccinés entre 1994 et 2007, environ 20 000 nouvelles infections, 800 hépatites aiguës, 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes avaient été évitées [26]. Alors que la couverture vaccinale (trois doses), estimée à partir des certificats de santé du 24<sup>e</sup> mois, en France, stagnait sous les 30% jusqu'en 2003, elle s'est améliorée depuis 2004, passant à 41,9% en 2007 et atteignant 51% en 2009 [27]. Le remboursement du vaccin hexavalent en 2008, ainsi qu'une modification de la perception de la maladie et du vaccin par les familles et les médecins, ont permis d'augmenter l'initiation de cette vaccination. Toutefois, chez les adolescents, la couverture vaccinale pour l'hépatite B n'est que de 37% selon les données recueillies fin 2011 dans l'enquête Vaccinoscopie [28]. Seule la vaccination permettra une prévention à grande échelle, dont l'objectif est l'élimination du virus. L'Académie de médecine s'est prononcée très clairement pour que les indications de vaccination contre l'HB soient encouragées, en plaidant pour un principe de protection par opposition à un principe de précaution [29].

## Conclusion

Dans cette étude, malgré un intervalle de temps en moyenne de plus de 7 ans entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> dose vaccinale contre le VHB, 91,5% des patients mis à jour et contrôlés sérologiquement obtenaient un

résultat positif en AC anti-HBs. Pour trois quarts d'entre eux, le taux d'AC dépassait les 500 UI/L. Au vu de ces résultats, un délai de retard important entre les deux premières doses et la 3<sup>e</sup> dose de vaccin contre l'hépatite B ne doit pas être un frein à la mise à jour de cette vaccination.

## Références

- [1] Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):68-75.
- [2] 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.
- [3] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2006. 176 p. Disponible à : [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=4362](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4362)
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd*. 2012;(14-15):161-86.
- [5] Haut Conseil de la santé publique. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd*. 2009;(16-17):145-76.
- [6] McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med*. 2005;142(5):333-41.
- [7] Mast E, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. Elsevier; 2008. pp. 205-42.
- [8] McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009;200(9):1390-6.
- [9] Salentiny N. Statut vaccinal diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche : enquête auprès d'une population de voyageurs adultes au centre de vaccinations internationales de Strasbourg [Thèse pour le diplôme d'État de docteur en médecine]. Strasbourg: Université Louis Pasteur; 2008. 153p.
- [10] Hommel C, Latrech-Jung C, Foegle J, Cornaglia J, Bles J, Christmann D. Pèlerins à destination de La Mecque vs au Centre de vaccinations internationales de Strasbourg (France) : couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et grippe. *Bull Epidemiol Hebd*. 2009;(14):129-32.
- [11] Mangione R, Stroffolini T, Tosti ME, Fragapani P, Mele A. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*;345(8957):1111-2.
- [12] Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*. 2010;28(3):623-31.
- [13] Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2661-6.

- [14] Denis F, Barin F, Gaudelus J. Vaccin anti-hépatite B. In: Gaudelus J, ed. *Vaccinologie*. Paris: Doin; 2008. pp. 209-35.
- [15] Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis*. 1991;11(2):84-92.
- [16] Ficquet E. Le vaccin contre l'hépatite B en France : polémique autour des aspects médicaux scientifiques, juridiques et médiatiques [Thèse pour le diplôme d'État en pharmacie]. Lyon: Université Claude Bernard; 2008. 142p.
- [17] Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer M, Lyon-Caen O, Alperovitch A. The first central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination: a pilot case-control study. *Rev Neurol*. 2000;156(3):242-6.
- [18] Zipp E, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Med*. 1999;5(9):964-5.
- [19] Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Rondé-Oustau V, Jeantaud I, Bégaud B, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case control study. *Neuroepidemiology*. 2002; 21(9):180-6.
- [20] Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. A. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis: case-control studies. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-32.
- [21] Confavreux C, Suissa S, Sadding P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med*. 2001;344(5):319-26.
- [22] Sadovnick A, Scheifele D. School based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet*. 2000;355(9203):549-50.
- [23] De Stefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003;60(4):504-9.
- [24] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004;63(5):838-42.
- [25] 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. 2004. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040035.htm>
- [26] Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group of the French Neuroepidemiological Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*. 2007;130 (Pt 4):1105-10.
- [27] Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbet JB, Lévy-Bruhl D. Couverture vaccinale hépatite B chez l'enfant estimée à partir des certificats de santé du 24<sup>e</sup> mois, France, 2004-2007. *BEHWeb* 2010 (2). Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/01/r-2.htm>
- [28] Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Lepetit H, Martinot A. Couverture vaccinale : les ados en danger... Le point à l'occasion de la semaine de la vaccination. *Med Mal Infect*. 2012;42(4):139-40.
- [29] Aron E. À propos de la vaccination contre l'hépatite B : plaidoyer pour un principe de protection. *Le Pédiatre*. 2002;38(188):13-6.

## ERRATUM

BEH n° 48 du 11 décembre 2012

Dans l'article « Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008) » page 547, la liste des auteurs était incomplète.

Les auteurs de l'article sont : Elsa Gisquet (e.gisquet@onfv.org)<sup>1</sup>, Albertine Aouba<sup>2</sup>, Walid Ghosn<sup>2</sup>, Régis Aubry<sup>1</sup>, Eric Jouglu<sup>2</sup>, Grégoire Rey<sup>2</sup>

1/ Observatoire national de la fin de vie, Paris, France

2/ CépiDc, Inserm, Le Kremlin-Bicêtre, France

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS  
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr  
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messai  
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Sandrine Danet, ATIH ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothee Grange, ORS Île-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Guy La Roche, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.

Préresse : Bialec, 95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy  
N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466