

3

Vaccination contre l'hépatite B

Les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) sont disponibles depuis 1981 en France. Au premier vaccin, d'origine plasmatique, 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 une couverture vaccinale encore insuffisante.

Caractéristiques des vaccins contre l'hépatite B

Les vaccins contre l'hépatite B sont composés de l'AgHBs 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 (*Tableau 1*).

Les vaccins contre l'hépatite B sont immunogènes et entraînent la production d'anticorps anti-HBs dirigés contre la protéine d'enveloppe. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/l est considéré comme protecteur et, *a contrario*, un titre post-vaccinal d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse.

Le schéma vaccinal standard comporte une injection intramusculaire à M0 et M1 et un rappel entre 6 et 12 mois plus tard. Un titre d'anticorps anti-HBs > 10 UI/l, mesuré 4 à 8 semaines après la dernière injection, est obtenu chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %) [1, 2]. Chez les adultes immunocompétents et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 %. Une vaccination accélérée permet d'obtenir une protection plus rapide, mais le titre en anticorps peut être insuffisant, nécessitant dans tous les cas un rappel à 1 an [1]. L'immunogénicité n'est pas réduite par l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs (post-exposition) ou d'autres vaccins [2].

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 de classe II DRB1 et DQB1 ou l'existence d'une co-morbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs).

La persistance des anticorps anti-HBs est corrélée au titre d'anticorps anti-HBs obtenu après la dernière injection du schéma vaccinal. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 100 UI/l est considéré comme associé à une efficacité durable [3]. En dépit de la diminution des titres d'anticorps 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

Tableau 1. Vaccins contre l'hépatite B disponibles en France.**Vaccins monovalents**

Nom déposé	Laboratoire pharmaceutique	Système de production de l'antigène de surface de l'hépatite B recombinant	Dosage en antigène/volume	Âge d'utilisation
ENGERIX B® 10 µg/0,5 ml susp. inj. en seringue pré-remplie	GlaxoSmithKline	Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	10 µg/0,5 ml	Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans
ENGERIX B® 20 µg/1 ml susp. inj. en seringue pré-remplie	GlaxoSmithKline	Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	20 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus
HBVAXPRO® 5 µg/0,5 ml susp inj en seringue pré-remplie [§]	Sanofi Pasteur MSD	Cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3)	5 µg/0,5 ml	Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans
HBVAXPRO® 10 µg/1 ml susp. inj. en seringue pré-remplie	Sanofi Pasteur MSD	Cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3)	10 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus
HBVAXPRO® 40 µg/1 ml susp. inj. en flacon	Sanofi Pasteur MSD	Cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3)	40 µg/1 ml	Adultes dialysés ou en attente de dialyse
VACCIN GENHEVAC B* PASTEUR® 20 µg/0,5 ml susp. inj. en seringue pré-remplie	Sanofi Pasteur MSD	Lignée cellulaire CHO	20 µg /0,5 ml	Nourrissons, enfants, adolescents et adultes

[§]Ne pas utiliser chez les nouveau-nés, *Contient en plus la protéine pré-S.

Vaccins combinés

Nom déposé	Laboratoire pharmaceutique	Système de production de l'antigène de surface de l'hépatite B recombinant	Dosage en antigène/volume	Âge d'utilisation
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire trois composants, de l'hépatite B, poliomyélitique et de <i>Haemophilus influenzae</i> type b				
INFANRIX HEXA® poudre et susp. pour susp. inj. en seringue pré-remplie	GlaxoSmithKline	Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	10 µg/0,5 ml	Nourrissons
Vaccin de l'hépatite A et de l'hépatite B				
TWINRIX ENFANT® susp. inj. en seringue pré-remplie	GlaxoSmithKline	Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	10 µg/0,5 ml	Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans
TWINRIX ADULTE® susp. inj. en seringue pré-remplie	GlaxoSmithKline	Cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	20 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus

susp. inj. : suspension injectable.

de la protection après 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 par leur mémoire immunitaire : en cas d'exposition, leur système immunitaire est capable de répondre rapidement par une forte augmentation des anticorps anti-HBs qui les protègent du fait de la longueur de l'incubation de la maladie. Ainsi, une réponse anamnesticque (détection des anticorps anti-HBs) après une injection vaccinale unique a été observée chez 90 % des personnes vaccinées efficacement dans l'enfance mais qui n'avaient plus d'anticorps anti-HBs détectables (l'élévation des anticorps anti-HBs est cependant 10 fois plus forte si les anticorps anti-HBs étaient détectables à un taux entre 1 et 10 UI/l avant cette dose « booster ») [6].

Politique vaccinale contre l'hépatite B

La prévalence du portage de l'antigène HBs est différente selon les pays, classés en trois groupes de niveau [7] : (a) haute prévalence ($\geq 8\%$: principalement Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, Chine), (b) prévalence intermédiaire (2-7 % : principalement bassin méditerranéen, Russie, Europe de l'Est, Moyen-Orient) et (c) faible prévalence ($< 2\%$, principalement, Amérique du Nord et Europe du Nord et de l'Ouest), l'Amérique du Sud étant située en zone de prévalence haute à intermédiaire.

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 les nourrissons. L'Organisation mondiale de la santé (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. Les pays situés dans les zones de prévalence haute ou intermédiaire ont mis en place des programmes de vaccination dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV), avec, le plus souvent, le début de la vaccination à la naissance [9]. Un grand nombre de pays situés dans des zones de faible prévalence ont également mis en place de tels programmes [9] avec un 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. Cependant, certains États européens où le taux de portage de l'AgHBs dans la population est particulièrement faible (Royaume-Uni, Suède, Finlande...) ne vaccinent que les personnes à risque d'exposition au VHB.

En France, la politique vaccinale mise en place en 1994 repose actuellement sur deux stratégies [10] : (a) l'identification, le dépistage et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition (*Tableau 2*) et (b) dans la perspective de 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.

Tableau 2. Personnes à risque d'exposition au VHB ciblées par la vaccination, en France.

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 mère porteuse de l'antigène HBs (séro-vaccination à la naissance)

Couverture vaccinale contre l'hépatite B

Nourrisson et grand enfant

Malgré la recommandation de vacciner les nourrissons depuis 1994, 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]. À partir de 2004, la couverture vaccinale a augmenté progressivement aussi bien pour une dose à l'âge de 6 mois que pour trois doses à l'âge de 24 mois (31 % et 42 % en 2007, respectivement). Cependant, à partir de l'année 2008, la couverture vaccinale a fortement progressé 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.

Adulte

Les données provenant d'enquêtes en population générale indiquent des couvertures vaccinales élevées : 34,2 % d'adultes déclaraient avoir reçu une vaccination contre

l'hépatite B au cours des dix dernières années dans l'enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS) de 2002 et 32,6 % d'adultes 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 : 43 % pour au moins une dose [12] et 45 % (cohorte 1999) et 22 % (cohorte 2001) pour au moins trois doses [13]. Ces taux sont plus élevés chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : 63 % des hommes interrogés dans l'enquête Press Gay 2004 et 58 % dans l'enquête Press Gay 2011 (données InVS non publiées) déclaraient être vaccinés. Ces dernières enquêtes sont uniquement fondées sur les déclarations des participants. L'étude FORMVAC [14] a montré que la mise à disposition gratuite du vaccin dans les Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) permettait d'augmenter de façon significative l'adhésion et la couverture vaccinale dans une population d'adultes à risque d'infections sexuellement transmissibles (IST) consultant les CDAG. 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

Efficacité de la vaccination

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]).

Tous les impacts de la vaccination sur l'épidémiologie de l'hépatite B et ses complications ont été largement documentées 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 ; Taïwan, 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 terme, une forte diminution de l'incidence du CHC est bien documentée (diminution de moitié à Taïwan) ; la vaccination anti-VHB 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 (AgHBs et 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. Elle était estimée à environ 8 000 cas par an, selon les données du réseau Sentinelles de l'Inserm U707 obtenues à partir des consultations chez les médecins généralistes, soit environ 20 000 nouvelles infections par an, en prenant en compte les hépatites aiguës asymptomatiques. Les données de la déclaration obligatoire (DO) 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 sous-déclaration, ont permis d'estimer à environ 630 cas l'incidence annuelle de l'hépatite aiguë B symptomatique au milieu des années 2000. 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, on peut estimer que cette incidence correspond à environ 2 500 à 3 000 nouvelles infections annuelles. Les données de la DO ont également montré que plus de la moitié des cas observés chez les adultes avaient au moins une indication de vaccination contre l'hépatite B, constituant autant d'occasions manquées de prévention de l'infection et de ses complications [20]. Une étude effectuée en 2010 auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires d'analyses de biologie médicale, a abouti à des estimations voisines, avec environ 1 000 nouveaux cas d'hépatite aiguë symptomatique dans l'année, correspondant à environ 2 300 nouvelles infections annuelles par le VHB [21].

Une simulation réalisée en 2008 par l'InVS a permis d'estimer que la vaccination contre l'hépatite B des enfants de 11-16 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 qui nécessite 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 approchent aujourd'hui la trentaine et quittent la période la plus à risque [22]. Les 20-29 ans actuels sont les sujets qui ont été vaccinés à 40 % et non pas à 70-80 % comme leur aînés qui ont bénéficié des campagnes en milieu scolaire.

Effets indésirables

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 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 seulement dans de très rares cas. Sa fréquence est estimée à environ 1 cas sur 600 000 doses administrées [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 médicament a initié 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 hématologiques et, en 2002, au suivi des scléroses latérales amyotrophiques. Ainsi, depuis 1994, ces différents affections ont fait l'objet d'un examen continu par la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Agence du médicament, fondée 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'Agence française de sécurité de sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (actuelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]) 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 3* (adapté de [27]) résume les principaux résultats des études réalisées dans ce contexte.

Tableau 3. Résumé des publications sur le lien entre le risque d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central et la vaccination contre l'hépatite. OR : *odds ratio* ; aOR : *odds ratio* ajusté ; HR : *hazard ratio* ; aHR : *hazard ratio* ajusté ; RR : risque relatif.

Auteurs (période d'étude)	Type d'étude Critères d'évaluation	Résultats
Touze <i>et al.</i> (1993-1995) (<i>Rev Neurol</i> 2000 ; 156 : 242-6)	Étude cas-témoin 121 cas - 121 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	< 2 mois : aOR = 1,7 (IC95 % : 0,5 ; 6,3)
Fourrier <i>et al.</i> (1994-1998) (<i>Br J Clin Pharm</i> 2001 ; 51 : 489-90)	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
Zipp <i>et al.</i> (1998) (<i>Nat Med</i> 1999 ; 5 : 964-5)	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)
Touze <i>et al.</i> (1994-1995) (<i>Neuroepidemiol</i> 2002 ; 21 : 180-6)	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)
Ascherio <i>et al.</i> (1976-1998) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ; 344 : 327-32)	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)
Confavreux <i>et al.</i> (1992-1997) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ; 344 : 319-26)	Étude de cas/ <i>cross over</i> 643 patients Risque de poussée de sclérose en plaques	RR = 0,67 (IC95 % : 0,20-2,17)
Sadovnick <i>et al.</i> (1986-1998) (<i>Lancet</i> 2000 ; 355 : 549-50)	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)
De Stefano <i>et al.</i> (1995-1999) (<i>Arch Neurol</i> 2003 ; 60 : 504-509)	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)
Hernan <i>et al.</i> (1993-2000) (<i>Neurology</i> 2004 ; 63 : 838-42)	Étude cas témoin 163 cas - 1 604 témoins Sclérose en plaques	< 3 ans OR = 3,1 (IC95 % : 1,5 ; 6,1) Suivi ≥ 3 ans

Tableau 3 (suite).

Auteurs (période d'étude)	Type d'étude Critères d'évaluation	Résultats
Mikaeloff <i>et al.</i> (1994-2003) (<i>Brain</i> 2007 ; 130 : 1105-10)	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)
Mikaeloff <i>et al.</i> (1994-2003) (<i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2007 ; 161 : 1176-82)	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)
Mikaeloff <i>et al.</i> (1994-2003) (<i>Neurology</i> 2009 ; 72 : 873-80)	Étude cas- témoin chez les enfants 349 cas-2 941 témoins Survenue d'un épisode de démýélinisation	aOR = 0,74 (IC95 % : 0,54 ; 1,02) Suivi \geq 3 ans aOR = 1,5 (IC95 % : 0,93- 2,43) >3 ans : aOR = 1,5 (IC95 % : 0,93-3,43)

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 en Angleterre 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 que 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 3), 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. 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 » (http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130711_aluminiumetvaccins.pdf).

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 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 : (a) les professionnels de santé ayant été l'objet d'une obligation vaccinale qui sont devant les tribunaux administratifs et qui obtiennent régulièrement gain de cause, y compris devant le Conseil d'État et (b) 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 varient 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).

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

Schémas vaccinaux.

Vaccination des populations particulières

La vaccination des nourrissons est recommandée dès l'âge de 2 mois, en même temps que la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, grâce à l'utilisation du vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HB). Selon le nouveau calendrier vaccinal, les injections ont lieu aux âges de 2, 4 et 11 mois. Dans les départements français de Guyane et de Mayotte où le niveau de prévalence du portage de l'antigène HBs est intermédiaire, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée dès la naissance. Les deux doses suivantes sont administrées à l'âge de 2 et 11 mois.

Si le vaccin hexavalent n'est pas utilisé chez le nourrisson ou si la vaccination est réalisée dans le cadre du rattrapage chez l'enfant jusqu'à l'âge de 11 ans, le schéma vaccinal recommandé comporte trois doses, les deux premières étant espacées d'un mois et la troisième dose administrée cinq mois après la deuxième dose.

Après une vaccination à trois doses, aucun rappel n'est recommandé, sauf situation particulière.

Une vaccination de rattrapage des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus est recommandée. Celle-ci peut être effectuée soit avec le schéma classique (0, 1, 6 mois), soit avec un schéma simplifié à deux doses espacées de six mois, sous réserve d'un faible risque de contamination entre les deux doses et de l'utilisation d'un vaccin dosé à 20 µg (ENGERIX B® 20 µg ou GENHEVAC B® Pasteur 20 µg).

Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs doivent être vaccinés dès la naissance avec un vaccin autre que HBVAXPRO® 5 µg ; le vaccin sera associé à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI par voie intramusculaire). Un schéma à

quatre doses est recommandé chez les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg. L'efficacité de ces mesures de prévention doit être évaluée par la recherche de l'antigène HBs et le titrage des anticorps anti-HBs, à partir de l'âge de 9 mois, préférentiellement un à quatre mois après la dernière dose vaccinale (*Tableau 4*).

Tableau 4. Schémas vaccinaux.

• **Le schéma vaccinal standard comporte 3 doses : 2 doses à un mois d'intervalle et une 3^e dose 6 à 12 mois après la première dose.**

• **Nourrissons :** vaccination dès l'âge de 2 mois, en même temps que la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae* de type B, grâce à l'utilisation d'un vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HB) aux âges de 2, 4 et 11 mois selon le nouveau calendrier vaccinal.

Respecter un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection et un intervalle d'au moins six mois entre la deuxième et la troisième injection pour le vaccin hexavalent. 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 adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus**, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

– soit le schéma classique à trois doses (*cf.* ci-dessus),

– soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX B[®] 20 mg ou GENHEVAC B[®] Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en l'absence de risque élevé d'infection par le VHB dans les six mois qui séparent les deux injections.

• **Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs**, la vaccination doit être faite impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO[®] 5 mg, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI par injection intramusculaire).

• **Pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg**, un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé.

• **Dans certains cas particuliers, chez des adultes non préalablement vaccinés et sans marqueur de l'hépatite B et devant être rapidement protégés** (départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémicité, personnes placées sous main de justice, patients en attente de transplantation d'organe solide et, à titre exceptionnel, les étudiants des écoles médicales et paramédicales et professionnels visés par les arrêtés du 6 mars 2007 [l'arrêté du 2 août 2013 a remplacé l'arrêté du 6 mars 2007, avec la circulaire du 24 janvier 2014] et du 15 mars 1991), un schéma accéléré peut être proposé. La vaccination sera faite avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication, incluant trois doses en trois semaines et une quatrième dose un an plus tard : J0, J7, J21 avec ENGERIX B[®] 20 mg et J0, J10, J21 avec GENHEVAC B[®] Pasteur 20 µg. **Le rappel à un an est indispensable pour assurer la protection à long terme.**

Professionnels et obligation vaccinale

Le risque professionnel d'hépatite après accident exposant au sang (AES) a été reconnu dès les années 1950 [41]. De nombreuses études séro-épidémiologiques ont confirmé, dans les années 1970, le risque élevé d'hépatite B chez les professionnels de santé et des cas de transmission soignant-soigné du VHB ont été rapportés [42]. 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 par une circulaire de la Direction générale de la santé, 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 soins¹, 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). Cette formulation, simple en apparence, impose deux réflexions :

- *L'évaluation des risques chez les professionnels.* En effet, la vaccination n'est obligatoire que pour les personnes exposées au risque d'AES [43]. 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 [...] »².
- *Les modalités de l'immunisation.* Si, en 1991, seule une vaccination à jour était exigée, il est rapidement apparu que, bien que le vaccin contre le VHB soit très efficace, cela ne suffisait pas. L'efficacité de la vaccination, estimée par l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre supérieur à 10 UI/l, décroît avec l'âge. C'est pourquoi, un contrôle de la réponse immunitaire est exigé depuis 1998, avec des évolutions successives [43] : contrôle restreint aux personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, puis à celles vaccinées après l'âge de 13 ans, qui réalisent des gestes invasifs.³

Dans son rapport sur la prévention de la transmission soignant-soigné, le HCSP [44] a constaté que, parmi les soignants impliqués dans des transmissions du VHB soignant-soigné, certains avaient été vaccinés alors qu'ils étaient porteurs d'une infection chronique [45, 46] et qu'il existait des échecs de la vaccination, même faite dans l'enfance. Cela a conduit le HCSP à préciser que le seul fait d'être vacciné, même avant l'âge de 13 ans, ne pouvait être considéré comme suffisant pour dispenser d'une vérification du titre des anticorps anti-HBs, voire de la recherche d'une infection par le VHB. Ce rapport a conduit à une modification de la réglementation, qui impose désormais la vérification de l'immunisation et de l'absence d'infection par le VHB pour les étudiants et personnels de santé relevant de la vaccination obligatoire.⁴

- *En pratique*, si les personnes ont un titre d'anticorps anti-HBs supérieur à 100 UI/l, elles sont considérées comme immunisées, même en l'absence de documentation d'une vaccination antérieure (*Figure 1*).

Chez celles dont le titre des anticorps anti-HBs est inférieur à 100 UI/l, la conduite dépend : (a) en l'absence d'anticorps anti-HBc détectable, de l'existence ou non d'une vaccination anti-VHB menée à terme et documentée et du titre d'anticorps anti-HBs (< ou \geq 10 UI/l) et (b) en présence d'anticorps anti-HBc détectable, du caractère (ancien, aigu ou chronique) de l'infection. En cas d'infection chronique à VHB, le risque potentiel d'une transmission soignant-soigné doit être évalué, ce qui peut conduire à une restriction d'activité pour les gestes les plus à risque. Le détail de la conduite pratique est résumé dans le *Tableau 5*.

1. Arrêté du 15 mars 1991 fixant la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné (modifié par l'arrêté du 29 mars 2005, intégration des services d'incendie et de secours).

2. 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.

3. 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 (abrogé).

4. Arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation des personnes mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.

En ce qui concerne les personnels ou les étudiants qui ne répondent pas à la vaccination (malgré les doses additionnelles⁵, ils peuvent être maintenus en activité ou admis en formation, mais doivent bénéficier d'une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du VHB.

Tableau 5. Conduite à tenir si un professionnel pour qui la vaccination est recommandée a un titre d'anticorps anti-HBs < à 10 UI/l après avoir reçu un schéma complet de vaccination contre l'hépatite B.

1. Une dose additionnelle de vaccin contre le VHB est injectée. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois après cette injection.

2. Si, à l'issue du dosage mentionné en 1, le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/l, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ou d'injection vaccinale supplémentaire.

3. Si, à l'issue du dosage mentionné en 1, le taux d'anticorps anti-HBs est toujours inférieur à 10 UI/l, une dose additionnelle de vaccin contre l'hépatite B est injectée. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant cette injection. Les injections vaccinales pourront être, ainsi, répétées jusqu'à l'obtention d'un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/l, sans dépasser un total de six injections. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant la dernière injection.

4. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus en vertu d'un schéma vaccinal précédemment en vigueur, le médecin du travail ou le médecin traitant détermine s'il y a lieu de prescrire l'injection d'une dose de vaccin supplémentaire. Dans l'affirmative, un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant cette injection.

5. Si, à l'issue du dosage mentionné en 3 et 4, le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/l, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ou d'injection vaccinale supplémentaire. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 UI/l, elles sont considérées comme « non répondeuses » à la vaccination et non immunisées contre l'hépatite B. Un suivi au moins annuel des marqueurs sériques du VHB est recommandé.

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 « déroger 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. Pour les professionnels en poste, le médecin du travail apprécie le caractère temporaire ou non de la contre-indication et l'exposition au risque de contamination au regard des actes réalisés dans le cadre de leur activité professionnelle et détermine, s'il y a lieu, de proposer un changement d'affectation.

Enfin, la vaccination est à la charge de l'employeur dès lors qu'elle est justifiée par l'existence d'un risque professionnel et le salarié a le libre choix du médecin qui le vaccinera : médecin du travail ou médecin traitant.

5. Circulaire du 21 janvier 2014 relative aux modalités d'application de l'arrêté du 2 août 2013.

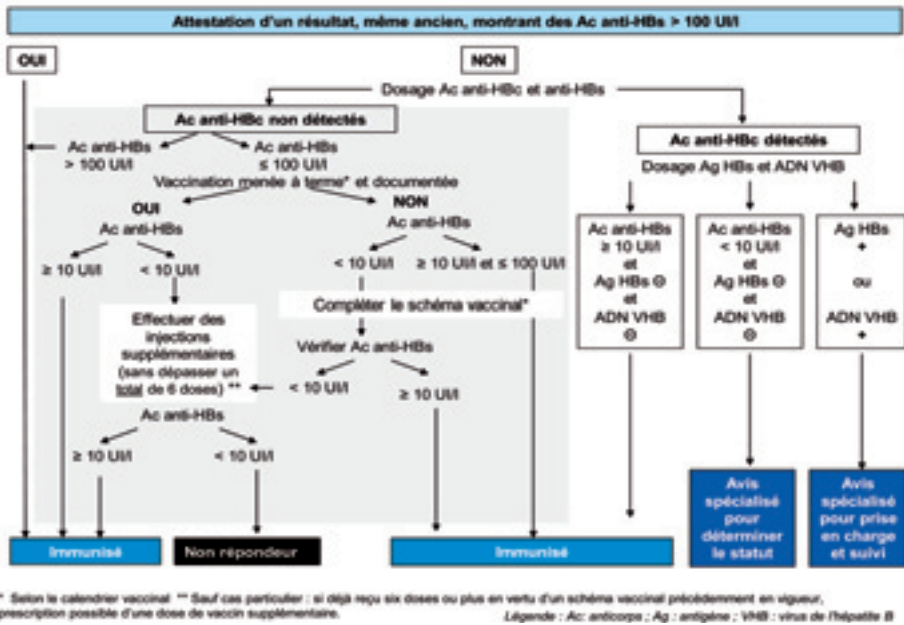


Figure 1. Modalités de contrôle de l'immunité chez les professionnels de santé selon l'arrêté du 2 août 2013.

Maladies chroniques et réponse vaccinale

Certaines co-morbidités peuvent diminuer la probabilité et l'intensité de la réponse à la vaccination, justifiant l'utilisation de schémas particuliers. Le médecin en charge du patient doit apprécier individuellement ce risque éventuel et adapter le schéma vaccinal, selon les indications synthétisées dans le *Tableau 6*.

Personnes atteintes d'une maladie chronique du foie avec ou sans cirrhose

L'immunogénicité induite par un schéma vaccinal classique serait moindre, notamment chez les personnes ayant une infection chronique par le VHC, avec une possible relation inverse avec l'importance de la charge virale [47]. Le taux de séroconversion suivant un schéma vaccinal renforcé court (double dose à M0, M1, M2) reste plus faible chez les personnes ayant une cirrhose, en particulier d'origine alcoolique [48]. Un schéma combiné de vaccination VHA-VHB peut être proposé chez les patients sans marqueur sérologique VHA et VHB n'ayant pas une consommation excessive d'alcool, une cirrhose ou un diabète [49]. Dans les autres cas, un schéma renforcé (quatre doubles doses à M0, M1, M2, M6) doit être privilégié [48, 50].

Personnes ayant une insuffisance rénale chronique et dialysées

Toutes les personnes ayant une insuffisance rénale chronique sans marqueur sérologique du VHB doivent être vaccinées. Chez ces patients, et particulièrement en cas de diabète, le taux de réponse est plus faible que dans la population générale [51]. Un schéma renforcé (4 doubles doses à M0, M1, M2, M6) permet d'obtenir une séro-protection

plus élevée que le schéma classique [52-54]. Le type de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ne semble pas avoir de rôle sur la probabilité de réponse. L'injection par voie intradermique n'apporte pas de bénéfice significatif en ce qui concerne le titre d'anticorps anti-HBs obtenu à distance de la vaccination ; elle est, en outre, techniquement plus difficile à réaliser et associée à davantage d'effets indésirables locaux [55]. L'intérêt des adjuvants n'a pas été montré dans cette population [56].

Le schéma renforcé est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique en attente de dialyse ou en dialyse. Ensuite, un suivi régulier du titre des anticorps anti-HBs est recommandé, compte tenu de la décroissance plus rapide du titre des anticorps chez ces personnes (près de 40 % des répondeurs ont des anti-HBs indétectables 1 à 3 ans après la vaccination [55]), et une injection de rappel sera faite si nécessaire.

Personnes transplantées d'organe solide ou greffées de cellules souches hématopoïétiques

Le taux de réponse est particulièrement bas chez les personnes transplantées rénales (36 % après quatre injections à double dose à M0, M1, M2, M6) [57] ou hépatiques (de 7 à 23 % avec un schéma à trois injections double dose) [58]. Un schéma accéléré de vaccination avant transplantation rénale (J0, J7, J21) est donc recommandé avec un vaccin dosé à 20 µg et un premier rappel 6 à 12 mois après la transplantation [59]. La réalisation ensuite d'injections de rappel tous les 3 à 5 ans après transplantation rénale permet d'obtenir un taux de séroprotection global de 84 % [60].

Chez les patients ayant eu une transplantation d'un organe solide, la vaccination est recommandée chez les patients non immunisés ; elle doit être réalisée à partir du sixième mois suivant la transplantation avec un schéma renforcé (quatre doubles doses) [60]. Si le taux d'anticorps anti-HBs, mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal, est inférieur à 10 UI/l, il est recommandé d'administrer une ou deux injections supplémentaires à double dose, à un mois d'intervalle, en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire [60].

Toutes les personnes greffées de cellules souches hématopoïétiques doivent être vaccinées contre l'hépatite B par un schéma à quatre doses (M6, M7, M8 et rappel à M18 après la greffe) [59].

Personnes traitées par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Même si la vaccination contre l'hépatite B peut répondre aux mêmes indications et modalités que dans la population générale, il convient d'envisager cette vaccination assez largement chez les personnes sans marqueur sérologique VHB qui pourront être soumis à des facteurs de risque d'exposition au VHB et qui resteront, pour la plupart, sous traitement immunosuppresseur au long cours ; cette stratégie est recommandée par un certain nombre de sociétés scientifiques [61, 62]. En effet, les immunosuppresseurs et la biothérapie comme les anti-TNF, diminuent significativement le taux de séroconversion post-vaccinale [63, 64], qui reste globalement faible, même après utilisation de schémas renforcés [64].

Personnes vivant avec le VIH

La vaccination contre le VHB est recommandée pour tous les enfants et adultes vivant avec le VIH et n'ayant pas de marqueur sérologique du VHB. Dans le plus important essai randomisé (ANRS HB03 VIH-VAC-B) [65], une vaccination intramusculaire à double

dose (40 µg du vaccin recombinant à M0, M1, M2 et M6) permet d'obtenir un taux de séroconversion de 82 % (77-88 %) *versus* 65 % (56-72 %) seulement avec un schéma classique simple dose [65]. Le schéma renforcé (4 doubles doses par voie intramusculaire) est donc recommandé pour toutes les personnes adultes infectées par le VIH [59, 66]. Chez les personnes ne répondant pas à ce schéma, il est proposé d'intégrer dans le traitement antirétroviral, à titre préventif, le ténofovir qui a une double action anti-VIH et anti-VHB [66]. Un contrôle sérologique annuel (anticorps anti-HBs chez les répondeurs et AgHBs/anticorps anti-HBc/anticorps anti-HBs chez les non répondeurs) doit être réalisé et une injection de rappel doit être faite chez les patients ayant un titre d'anticorps anti-HBs <10 UI/l.

Personnes usagères de drogues intraveineuses

Il a été montré dans cette population qu'un schéma de vaccination accéléré était associé à un taux plus élevé de réalisation complète et de séroprotection à 6 mois [67]. Un schéma accéléré à J0, J7, J21 avec ENGERIX B® 20 mg et J0, J10, J21 avec GENHEVAC B® Pasteur 20 µg pourrait être proposé dans les situations où l'observance de l'injection à M6 serait plus faible. Un rappel à un an est important pour assurer la réponse à long terme.

Tableau 6. Schémas vaccinaux particuliers pour les groupes à risque de mauvaise réponse sérologique.

Groupes de personnes à risque	Schéma proposé	Taux de séroconversion publiés
Maladie chronique du foie sans cirrhose ou avec consommation excessive d'alcool	Double dose à M0, M1, M2, M6 ou double vaccination VHA -VHB	74-75 % [48-50] 60 % [49]
Cirrhose	Double dose à M0, M1, M2, M6	42 % [2, 48]
Insuffisance rénale et dialyse	Double dose à M0, M1, M2, M6	77,5- 89,5 % [52-54]
Transplantation d'organe solide	Double dose à M0, M1, M2, M6	23- 36 % [57, 58]
Avant transplantation d'organe solide	Simple dose en accéléré à J0, J7, J21	-
Infection à VIH	Double dose à M0, M1, M2, M6	82 % [65]
Observance faible	Simple dose en accéléré à J0, J7 ou J10, J21	

Vaccination des non répondeurs à la vaccination contre l'hépatite B

Un contrôle de l'immunité après vaccination est recommandé pour :

- les 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 ;
- les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ;
- les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;

- les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ;
- les personnes présentant un facteur de non réponse à la vaccination.

La non réponse à la vaccination contre l'hépatite B est définie par un titre d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l un à deux mois après la dernière injection du schéma vaccinal (M6).

En pareille situation, il est recommandé d'administrer 1 à 3 doses additionnelles de vaccin jusqu'à obtenir ce titre protecteur, sans dépasser un total de six injections. Une étude a montré que des injections de vaccin combiné VHB et VHA à double dose pouvaient induire un taux protecteur d'anticorps (Ac) anti-HBs chez 59 et 95 % des 44 patients non répondeurs après, respectivement, une et trois injections de rappel [68].

Chez les personnes vivant avec le VIH, une alternative pourrait être une vaccination par double dose. Un essai randomisé ANRS (HB04 B-BOOST) est en cours pour évaluer, chez ces personnes, le bénéfice éventuel apporté par un complément de vaccination double dose sur un schéma simple dose.

En pratique, il est fréquent que des sujets soient considérés comme non répondeurs sur la base d'un titre faible d'Ac anti-HBs déterminé très à distance de la dernière injection du schéma vaccinal. L'obtention d'une réponse anamnesticque par simple injection d'une dose de 20 µg de vaccin permet de redresser un diagnostic erroné de non réponse.

Profils sérologiques de type « anticorps anti-HBc isolés »

Ce type de profil sérologique, caractérisé par la présence d'anticorps anti-HBc en l'absence d'AgHBs et d'anticorps anti-HBs, peut correspondre à différentes situations : (a) de rares faux positifs dans la détection des anticorps anti-HBc, (b) une situation transitoire précédant l'apparition des anticorps anti-HBs (phase « transitionnelle »), (c) une guérison d'une hépatite B associée à des titres indétectables d'anticorps anti-HBs, (d) plus rarement à une hépatite B occulte qu'elle soit liée ou non à un AgHBs mutant. Il s'observe plus fréquemment dans certains contextes, comme une hépatite chronique C, une immunodépression ou une infection par le VIH. Chez les personnes originaires de pays de forte endémicité pour l'hépatite B, ce profil correspond le plus souvent à la guérison d'une hépatite B contractée dans la petite enfance, expliquant, très à distance de l'infection, la perte des anticorps anti-HBs.

Il est recommandé de faire une injection de rappel chez les personnes présentant un tel profil. Cette injection peut permettre de distinguer les personnes qui sont en phase « transitionnelle » ou qui ont guéri d'une hépatite B (qui répondront à cette injection de rappel par l'apparition d'anticorps anti-HBs) des autres situations. Le taux de réponse attendu est aux alentours de 50 % [69, 70], plus faible et variable chez les personnes vivant avec le VIH (7 à 46 % [71-73]).

En l'absence de réponse anamnesticque à cette injection vaccinale, il est recommandé chez les personnes à risque, les personnes immunodéprimées ou exposées à des traitements immunosuppresseurs et les personnes vivant avec le VIH, de les vacciner en utilisant le schéma complet classique (M0, M1, M6), même s'il n'y a pas actuellement de données démontrant le bénéfice clinique d'une telle attitude.

Chez les personnes vivant avec le VIH, le taux de réponse varie entre 62 et 73 % (jusqu'à 6 simples doses) [72, 74] et atteint 89 % avec un schéma renforcé (3 doubles doses à M1, M2 et M6 suivant l'injection de rappel anamnesticque à M0) [73].

Vaccination contre l'hépatite B

Points-clés

1. Le vaccin contre l'hépatite B a montré son efficacité et son innocuité. Quinze ans après l'alerte initiale, la suspicion d'un lien entre ce vaccin et la survenue de maladies démyélinisantes n'a pas été confirmée aux termes de nombreuses études indépendantes.
2. La stratégie de vaccination contre l'hépatite B adoptée en France au début des années 1990 (vaccination des nourrissons, rattrapage des enfants et des adolescents, vaccination des populations à risque de contamination) reste adaptée à la situation épidémiologique actuelle.
3. Chez le nourrisson, la couverture vaccinale est en très nette augmentation depuis 2008, mais ses taux varient selon les régions. Le rattrapage des enfants et des adolescents est très insuffisant.
4. Dans les populations exposées à un risque élevé d'infection virale B, les taux de couverture vaccinale restent mal évalués, mais sont globalement insuffisants.
5. L'obligation de vaccination contre le VHB des professionnels de santé depuis 1991 a été associée à la quasi-disparition des hépatites B professionnelles. Cependant : (a) la persistance de la circulation du virus et donc la persistance du risque de transmission soignant-soigné et soigné-soignant et (b) les taux de couverture vaccinale insuffisants justifient la poursuite de la politique de vaccination chez les professionnels de santé et le recueil d'une preuve d'immunisation.
6. Certaines comorbidités diminuent la probabilité et l'intensité de la réponse à la vaccination, justifiant l'utilisation de schémas particuliers. Le médecin référent doit apprécier individuellement ce risque éventuel de moindre efficacité et adapter le schéma vaccinal en conséquence.
7. Entre 2007 et 2012, plus de 200 patients ont eu une transplantation hépatique en lien avec une infection par le VHB (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, hépatite fulminante). Beaucoup de ces transplantations auraient pu être évitées grâce à la vaccination et les greffons proposés à d'autres patients.

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).

Vaccination against hepatitis B

Key points

1. The vaccination against hepatitis B has been shown to be effective and safe. In particular, 15 years after a scare suggesting a relationship between the HBV vaccine and the development of demyelinating diseases, studies have not confirmed this suspected link.
2. The French HBV vaccination strategy in effect since the 1990's (vaccination of newborns, a catch-up campaign in children and adolescents and vaccination of high risk populations) is well adapted to the existing epidemiological situation.
3. Vaccination coverage in newborns has increased significantly since 2008. Catch-up of children and adolescents is insufficient.
4. The very limited data on vaccination coverage in populations at high risk of HBV suggests that coverage is largely insufficient.
5. The mandatory vaccination of healthcare workers since 1991 has nearly completely eradicated worksite HBV. Nevertheless: (a) persistent circulation of the virus and the risk of healthcare worker-patient transmission and (b) insufficient coverage justifies continued vaccination and mandatory proof of immunization.
6. Specific vaccination protocols are needed because certain co-morbidities can reduce the probability and strength of the response to the vaccine. The physician should evaluate this risk on a case-by-case basis and adapt the vaccination protocol accordingly.
7. Between 2007 and 2012, more than 200 patients have undergone liver transplantation associated with HBV (cirrhosis, hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis). Many of these transplantations could have been avoided thanks to vaccination, and these grafts could have been proposed to other patients.

Recommendations

In accordance with WHO guidelines for universal vaccination coverage, whatever the endemicity in the country:

1. **Promote the application of all HBV vaccination strategies recommended in France** and confirmed by the “Haut conseil de la santé publique” opinion dated December 14, 2007.
2. **Continue ongoing efforts to increase HBV vaccination coverage in newborns** by reducing regional differences.
3. **Make sure that the vaccination status is checked in children and adolescents during medical visits or other situations in which they come in contact with healthcare personnel** and that catch-up shots are offered and if necessary propose an HBV vaccination. This activity could be included in the contract on goals and means between the French national health insurance (“Union nationale des caisses d’assurance maladie”) and the government and could become a public health goal for each physician.
4. **Make sure that HBV status is checked in high-risk patients whatever their age during medical visits, other situations in which they come in contact with healthcare personnel, or in other specific facilities** and propose vaccinations once HBV immunization status has been tested.
5. **Promote HBV vaccinations in adolescents** with the support of their guardians by targeted community programs.
6. **Increase activities to improve HBV vaccination coverage in high-risk patients** in particular by offering free vaccinations at testing sites or treatment centers frequented by these groups.
7. **Provide 100% reimbursement of HBV vaccination** by French national health insurance when it is performed in private medical consultations, rather than the present 65%.
8. **Improve circulation of vaccination guidelines to general practitioners and specialists** (through initial and continuing medical training).

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, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, *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, Zanis C, Thompson GC, Rea LD, *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, Masunu-Faleafaga Y, Dulski T, Mahamud A, *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.
7. Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. *Guide de vaccinations - édition 2012. Vaccination contre l'hépatite B*. Saint-Denis, France : Éditions Inpes, 2012 : 108-22. <http://www.inpes.sante.fr>
 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. *Guide de vaccinations - édition 2012. Calendriers vaccinaux dans le monde*. Saint-Denis, France : Éditions Inpes, 2012 : 281-3. <http://www.inpes.sante.fr>
 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. <http://www.invs.sante.fr>
 11. Institut de veille sanitaire. Dossier thématique « Couverture vaccinale » accessible sur <http://www.invs.sante.fr>
 12. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *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. Sclafer J, Avril E, Boubilley D, Lhomme JP, Merleau-Ponty J. 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, Kara L, Quelet S, Lévy S, *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, Bouvet E, Pellissier G, Lévy-Bruhl D, *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, Momcilovic S, Levy-Bruhl D, Launay O, *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, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013 ; 310 : 974-6.
 18. Stroffolini T, Guadagnino T, Rapicetta M, Menniti-Ippolito F, Caroleo B, De Sarro G, *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, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, *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, Pioche C, Lot F, Semaille C, *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. 2 octobre 2008 http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20081002_HepB.pdf
 23. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control. Update vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. *MMWR* 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. 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). 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, Okoro CA, Benson P, Black SB, *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 : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspsa20081002_HepB.pdf
32. Farez MF, Correale 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. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
34. Benkimoun P. Vaccination contre l'hépatite B : succès pour la santé publique dans le monde, controverse en France. *Hérodote* 2011 ; n° 143 : 120-36.
35. Hobson-West P. Trusting blindly can be the biggest risk of all: organised resistance to childhood vaccination in the UK. *Sociol Health Illn* 2007 ; 29 : 198-215.
36. Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C (dir.). *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* mars 2012 ; n° spécial.
39. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. 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 (dir.). *Baromètre santé médecins généralistes 2009*. Collection *Baromètres santé*. Saint-Denis : Inpes, 2011 : 266 p.
41. Trumbull ML, Greiner DJ. Homologous serum jaundice: occupational hazard to medical personnel. *JAMA* 1951 ; 145 : 965-7.
42. Grob PJ, Bishof B, Naeff F. Cluster of hepatitis B transmitted by a physician. *Lancet* 1981 ; 2 : 1218-20.
43. CSHPF. 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. Séances du 17 et du 23 juin 1998.

44. Haut Conseil de Santé Publique. *Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes*. Juin 2011, 40 p. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hc_spr20110614_trstsevirusHEMA.pdf.
45. Laurenson IF, Jones DG, Hallam NF, Saunders CJP, Fraser DM, Carman WF. Transmission of hepatitis B virus from a vaccinated healthcare worker. *J Hosp Infect* 2007 ; 66 : 393-4.
46. Poujol I, Floret N, Servant Delmas A, Marquant A, Laperche S, Antona D, *et al.* Hepatitis B virus transmission from a nurse to a patient, France, 2005. *Euro Surveill* 2008 ; 13 : pii 18877.
47. Leroy V, Bourlière M, Durand M, Abergel A, Tran A, Baud M, *et al.* The antibody response to hepatitis B virus vaccination is negatively influenced by the hepatitis C virus viral load in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 14 : 485-9.
48. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001 ; 8 : 372-6.
49. Kramer ES, Hofmann C, Smith PG, Shiffman ML, Sterling RK. Response to hepatitis A and B vaccine alone or in combination in patients with chronic hepatitis C virus and advanced fibrosis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 2016-25.
50. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, *et al.* Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988 ; 33 : 263-9.
51. Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: a meta-analysis of current literature. *Vaccine* 2010 ; 28 : 3773-7.
52. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. The epidemiology of hepatitis B in Spain. *Med Clin (Barc)* 1990 ; 95 : 470-5.
53. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 239-45.
54. Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CY, Wu MS, Lai PC. Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. *Vaccine* 1997 ; 15 : 1353-7.
55. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010 ; 15 : 137-45.
56. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease: improved immunogenicity by adjuvants? A meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2012 ; 30 : 2295-300.
57. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, de Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993 ; 11 : 397-9.
58. Loinaz C, de Juanes JR, Gonzalez EM, López A, Lumbreras C, Gómez R, *et al.* Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatogastroenterology* 1997 ; 44 : 235-8.
59. Rapport du 25 mai 2012 du Haut Conseil de la Santé Publique relatif au programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20120525_ameriopolvaccinale.pdf
60. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 474-82.
61. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. 1169-8330/\$ - see front matter. © 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2013.08.004>.

62. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, de Munter P, d'Haens G, *et al.* European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009 ; 3 : 47-91.
63. Ravikumar R, Owen T, Barnard J. Anti-TNF therapy in RA patients alters hepatitis B vaccine responses. *Arthritis Rheum* 2006 ; 56 : S366.
64. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1460-6.
65. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1432-40.
66. Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
67. Hwang LY, Grimes CZ, Tran TQ, Clark A, Xia R, Lai D, *et al.* Accelerated hepatitis B vaccination schedule among drug users: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2010 ; 202 : 1500-9.
68. Cardell K, Akerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 299-304.
69. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 2001 ; 43 : 187-90.
70. Tseng KC, Lei HY, Cheng PN, Young KC, Jen CM, Wu CH, *et al.* Immune response to hepatitis B vaccine of subjects with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Hepatogastroenterology* 2003 ; 50 : 1474-7.
71. Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai* 2006 ; 89 : 2028-34
72. Chakvetadze C, Bani-Sadr F, Le Pendeven C, Lescure FX, Fontaine C, Galperine T, *et al.* Serologic response to hepatitis B vaccination in HIV-Infected patients with isolated positivity for antibodies to hepatitis B core antigen. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 1184-6.
73. Piroth L, Launay O, Miaillhes P, Nazzal D, Ajana F, Chirouze C, *et al.* *Isolated antibody to Hepatitis B core antigen (anti-HBc) in HIV 1 infected patients: immunological characteristics and response to hepatitis B vaccine (preliminary results of the ANRS HB EP03 CISOVAC study)*. Washington, DC, USA : AASLD the liver meeting 2013, November 1-5, poster 432.
74. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, *et al.* Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 1435-41.