

**Vaccine** is an international journal published 18 times a year, once every month and twice in February, April, June August, October and December by Elsevier Science Ltd.

**Publishing, Editorial, Productions and Reprint Offices:** Elsevier Science Ltd, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, UK. Telephone: +44 (0) 1865 843000. Facsimile +44 (0) 1865 843010.

Production Editor: Sara Brunton

**Address for submissions:** See Notes for Authors.

**Subscription enquiries and orders** in the UK and overseas should be sent to Turpin Distribution Services Ltd, Blackhorse Road, Letchworth, Herts SG6 1HN, UK. Telephone: +44 (0)1462 672555. Facsimile: +44 (0)1462 480947. Telex: 825372 TURPIN G.

**Subscription enquiries** from customers in North America should be sent to: Elsevier Science Inc, 660 White Plains Road, Tarrytown, NY 10591-5153, USA, and for the remainder of the world to: Elsevier Science Ltd, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, UK, Tel: (0) 1865 843000. Fax: (0) 1865 843010.

Please state clearly the title of the journal and the year of subscription.

**Annual Subscription** (18 issues): UK and Europe £575.00: rest of the world £857.00: private individuals certifying that copies are for their personal use and not for their libraries, and that copies are to be sent to their home address £90.00.

**US mailing agents:** Virgin Mailing and Distribution, 10 Camptown Road, Irvington, NJ 07111, USA. Second class postage paid at Newark, NJ, USA.

**US Postmaster** Send address corrections to *Vaccine*, Elsevier Science Inc., 660 White Plains Road, Tarrytown, NY 10591-5153, USA.

**Back Issues:** of all previously published volumes, are available direct from Elsevier Science offices (Oxford, New York).

The item-fee code for this publication is: 0264-410X/95/\$10.00 + 0.00

Advertising enquiries should be sent to Mark Butler, MTB Advertising, 11 Harts Gardens, Guildford GU2 5QA, UK. Telephone: +44 (0)1483 578507. Facsimile: +44 (0)1483 572678

**Microfilm:** A microfilm version of *Vaccine* is available from University Microfilms Inc, 300 N. Zeeb Road, Ann Arbor, MI 48106-1346, USA.

**Copyright © 1995 Elsevier Science Ltd.** It is a condition of publication that manuscripts submitted to this Journal have not been published and will not be simultaneously submitted or published elsewhere. By submitting a manuscript, the authors agree that the copyright for their article is transferred to the Publisher if and when the article is accepted for publication. However, assignment of copyright is not required from authors who work for organizations which do not permit such assignment. The copyright covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article, including reprints, photographic reproductions, microfilm or any other reproductions of similar nature, and translations. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, electrostatic, magnetic tape, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without permission in writing from the copyright holder.

**U.S. Copyright Law Applicable to Users in the USA.** Photocopying information for users in the USA. The item-fee code for this publication indicates that authorization to photocopy items for internal or personal use is granted by the copyright holder for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service provided the stated fee for copying, beyond that permitted by Section 107 or 108 of the United States Copyright Law, is paid. The appropriate remittance of \$10.00 per copy per article is paid directly to the Copyright Clearance Center Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

**Permission for other use.** The copyright owner's consent does not extend to copying for general distribution, for promotion, for creating new works, or for resale. Specific written permission must be obtained from the Publisher for such copying.

**Disclaimer.** Whilst every effort is made by the Publishers and Editorial Board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this Journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the sole responsibility of the contributor or advertiser concerned. Accordingly, the Publishers, the Editorial Board and Editors and their respective employees, officers and agents accept no responsibility or liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement.

A member of the Reed Elsevier group

ISSN 0264-410X

This journal is printed on acid free, low chlorine bleach, wood free paper.

Typeset by Jenny England Design, Woking, Surrey, UK. Printed by Selwood Printing, Burgess Hill, West Sussex, UK

# Vaccine

Volume 13 Supplement 1 1995  
VACCDE 13 (Suppl 1) S1-S116 ISSN 0264-410X

Proceedings of the International Congress

## Action towards Control of Hepatitis B as a Community Health Risk

Cannes 22-24 November 1993

Edited by

**J. Hallauer**, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

**W. Jilg**, University of Regensburg, Germany

**M. Kane**, Global Programme for Vaccines, WHO, Geneva, Switzerland

**P. Van Damme**, University of Antwerp, Belgium

This symposium was made possible by an educational grant from SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium



## STRATEGY

The group considered it necessary to discuss immunization strategies before discussing the other questions. Three options were considered: infant together with high risk, adolescent together with high risk, or a combined strategy involving both. Of the group, 18% were in favour of the first option, 55% were in favour of the second option, perhaps based on the excellent results in Canada where adolescents have been reached successfully, and 27% favoured the combined strategy.

The group defined infants as those who were aged less than 1 year; eventually more carriers would be prevented by immunizing such infants than by an adolescent immunization strategy. In both countries there is a strong tradition of immunizing infants which would also favour this strategy. Omitting prenatal screening was considered, as it is very costly but identifies those at risk of HBV infection. An additional dose of HBV vaccine must then be given at birth, as EPI immunization starts around three months of age in both countries. This could lower the coverage rates of the present EPI programme. It would also miss the family contacts, since other family members are also screened, and vaccinated if found to be HBV-negative. There is a possibility for a booster dose, if this was necessary, at age 9 or 10 years as infants also receive booster DTP at that age.

The group defined young adolescents as aged 9–11 years,

i.e. the last year of primary school. Until a combined vaccine is available this strategy would probably be most effective to implement. Once a combined vaccine is available, there could be a gradual change to infant immunization. Extra effort would be needed to reach all adolescents and it will be less easy to find an 'angel' in countries with a low endemicity of hepatitis B because no-one knows anyone with cirrhosis or hepatocellular carcinoma. For the French-speaking part of Belgium, a new law would be needed to be able to immunize children at school: at present immunizations are given by general practitioners or private doctors.

## INDIVIDUAL ACTION

The individuals of the group will continue to press their efforts to reach the high-risk groups. The legislation to be implemented in 1994 covering occupational healthcare workers will certainly help. In The Netherlands, a National Vaccination Day is planned in association with the patient groups that suffer from liver disease. Also in The Netherlands, there are travel agencies and travel medicine which focus on tourists who would benefit from immunization against hepatitis A and B.

Efforts should be made to reimburse recipients of vaccine and to evaluate the coverage of prenatal screening. Efforts will be made to educate healthcare workers, inform policy makers and to increase public awareness.

# Workshop Group: France

Colette Moyse and Nicole Guérin

The group wants universal vaccination of 11- and 12-year-olds to be introduced as soon as possible.

## WHO 1997 TARGET

The group estimates that universal vaccination will probably be introduced towards the end of 1994 or early 1995. A political decision is needed by the Minister of Health, who is currently considering the question. The scientific data is sufficiently convincing but there are difficulties to be overcome. The current system, under which 70% of the cost of the vaccine is reimbursed, does not apply uniformly throughout all French departments.

The group does not consider that vaccination should be compulsory for children and adolescents but the present compulsory vaccination of all healthcare workers serves a useful purpose and should continue. The group are planning a publicity campaign targeted at healthcare professionals during 1994 and one targeted at parents and children to start just before the start of the vaccination programme itself.

## MAJOR ISSUES

Although France has a school health system, it does not have enough doctors and nurses to cope with the additional burden that vaccination of 11- and 12-year-olds would entail. Either the manpower resources of the school health system would need to be increased or more reliance would have to be placed on general practitioners and paediatricians.

Another concern is deciding how best to persuade children to participate and to reach them with information. Another consideration is monitoring the disease at the start of the campaign, to oversee the practical implementation of the campaign, and to assess its impact. The group intend to rely on the existing school health system and also on epidemiological monitoring to provide both clinical and laboratory data, as is already done in a number of French departments.

The screening of pregnant women for HBs antigen should be monitored; such screening has been compulsory in France since February 1992, but it should be assessed to ensure that it is effective and also that babies born to HBsAg-positive mothers are being vaccinated.

Finally, the best way of financing this programme should be found. There is a number of possible solutions, with a precedent in the MMR (measles, mumps and rubella) vaccination programme, so the problem is not insurmountable.

## ACTION

A number of measures have to be taken and one aspect to be considered is the level of intervention. A starting point for this will be the decision of the Minister of Health; if he gives his approval for the vaccination programme to go ahead, official recommendations will have to be drawn up and widely circulated. Vaccination against hepatitis B will then be integrated into the vaccination schedule issued at regular intervals by the Ministry of Health.

At that point an awareness campaign will need to be launched targeted at all healthcare professionals, i.e. doctors and nurses in both the public and private sectors. The public must also be fully informed to ensure full compliance with the Ministerial decision by all concerned. The following should be targeted: teachers of 10- and 11-year-olds; parents, both individually and through parents' associations; adolescents. The French Committee on Health Education could use their existing infrastructure to get the message across and the school health system can also play a coordinating role. Sports federations could also be targeted, as information on hepatitis B could be given when members are routinely vaccinated against influenza to avoid being sick during their sporting season.

If it is decided to go ahead with a universal campaign, vaccine prices would need to be renegotiated with manufacturers to make vaccination more accessible.

A number of members in the group suggested having a national, European or international Hepatitis B Day, just as at present there is an AIDS Day.

A considerable number of parties are involved in the implementation of these decisions and these can be grouped as follows: those that come under the Ministry of Health include the Technical Committee on Vaccination and the French Council of Public Hygiene, which is advising the Minister; bodies responsible for establishing a network for monitoring epidemiological, clinical and serological data; the French Committee on Health Education; and the social security at both national and departmental level. At the French Ministry of Education, the principal parties are the school medical services, together with teachers and parent associations; other partners will include the French Medical Association and sports federations and other associations and federations yet to be specified. Manufacturers of vaccine would also be involved.

## STRATEGY

The target should be that all children will have been vaccinated by the time they reach the age of 12 years. This will



be achieved by vaccinating infants, integrating this vaccination into the existing schedules for vaccinating against diphtheria, tetanus, whooping-cough and polio – three injections at monthly intervals with a booster at 18 months, and thereafter probably every 10 years until age 20. At present there are insufficient data to say exactly when injections should be repeated; however, what is important at this stage is to draw the attention of all those who will be playing an active role in this campaign – both the general public and the medical profession – to the need to maintain immunity, especially when children have grown up and find themselves in groups at greater risk of sexual transmission.

In order not to have to wait 10–12 years from the start of the campaign, the group proposes immediate vaccination of all 11- and 12-year-olds with a course of three injections in accordance with a fairly conventional schedule: the second injection following 1 month after the first and the third 6 months later. This has the major advantage of allowing the full course of vaccination to be completed within a single school year. A repeat injection should be given at around the age of 20 years.

Such a campaign must not diminish current programmes for the vaccination of high-risk groups, such as drug addicts, homosexuals or the vaccination of newborn babies of HBsAg-positive mothers. Although moves are being made in this direction in France today, the aim now is to simplify them by introducing a universal vaccination programme.

## INDIVIDUAL ACTION

Members of the group are ready to involve themselves personally in extending this vaccination programme at various levels. The representative of the Ministry of Health's objective is first to obtain the definitive opinion of the French Council of Public Hygiene and to secure a decision from the Minister. This will enable vaccination against HBV to be integrated into the schedule of routine vaccinations. A second objective is to obtain a decision from the social security relating to a universal system of reimbursement in respect of vaccine in all the departments. Various members of the group have also undertaken to convince the political authorities at national and local level of the need for this campaign to ensure its effective implementation. They will also provide for training to be given to school health services, as these services are one of the keys to the success of this campaign. Delegates have also offered to collect epidemiological data and to provide for such data to be processed in a coherent manner at national level.

## DISCUSSION

**Dr Hallauer:** I am sure that the European Advisory Group for the EPI programme could take up the idea of a Hepatitis B Day. There are a lot of 'world days' on the WHO programme and this one should be considered.

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ  
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS

# GUIDE DES VACCINATIONS

ÉDITION 1995





## Biologique

Le virus de l'hépatite B (VHB) est l'un des principaux protozoaires accessibles depuis plus de

dans environ 10 % des cas, un taux de létalité supérieur à l'urgence. Symptomatique ou chronique de l'antigène HBs (AgHBs). Le sujet peut avoir une hépatite chronique stable et peut évoluer vers une hépatite chronique évolutive souvent compliquée d'hépatocarcinome et de complications à VHB. Les enjeux du diagnostic et de la prévention des complications sont importants.

Le diagnostic repose sur la détection de l'antigène HBe en premier avec l'AgHBs. La durée de l'antigène HBe est de 3 à 6 mois. L'apparition de l'antigène HBe et l'installation d'une hépatite chronique au-delà du 6<sup>e</sup> mois traduisent une hépatite chronique virale. Les marqueurs sérologiques et les formes évolutives des formes prolongées ont un bon pronostic.

## Surveillance

Le diagnostic se fait à partir des liquides biologiques (sang, salive, le sperme ou les sécrétions) et des sérologies essentielles :  
- en pratique médicale (transfusions, examens de laboratoire, etc.)

ou liés à la toxicomanie intraveineuse et la pratique des tatouages. Un cas particulier d'exposition au VHB par le sang concerne les enfants de mère AgHBs+, au moment de l'accouchement ;

- les relations sexuelles, hétéro ou homosexuelles et les contacts oraux ;
- les contacts non sexuels avec un porteur du VHB, facilitant sa transmission dans une famille ou dans une collectivité d'enfants, **par la salive**, les excoriations cutanées, parfois par l'intermédiaire d'objets personnels (rasoirs, brosses à dents, linge de toilette, etc.).

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

- de basse endémie (tous marqueurs < 10 %, AgHBs < 2 %) : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie. L'infection survient surtout chez **les adolescents** et les adultes jeunes ;
- de moyenne endémie (tous marqueurs : 10 à 60 %, AgHBs : 2 à 7 %) : Europe de l'Est, Russie, Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique du Sud. L'infection survient chez les adultes jeunes, les adolescents et les enfants ;
- de haute endémie (tous marqueurs > 60 %, AgHBs : 7 à 15 %) : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine. L'infection survient surtout chez les nouveau-nés et les enfants.

En France, le taux de porteurs de l'AgHBs est de 0,1 à 0,2 % chez les donneurs de sang, de 0,2 % chez les jeunes recrues du service national et de 1 % chez les femmes enceintes. La surveillance épidémiologique de l'hépatite B reste en France insuffisante, et des projets sont en cours d'élaboration.

Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale aiguë peut être imputé au VHB si des IgM anti-HBc sont détectées dans le sérum du patient. Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale chronique peut être imputé au VHB si l'AgHBs est mis en évidence dans le sérum du patient.

## CENTRE DE RÉFÉRENCE

Pour les hépatites virales B et C : Centre de Transfusion Sanguine de Paris, 6 rue Alexandre-Cabanel, 75739 Paris Cedex 15 (Mme le Docteur A.M. Couroucé). (cf. annexe).

## ■ Les vaccins

### DESCRIPTION, NATURE

Le vaccin GENHEVAC B (fabriqué par Pasteur Mérieux sérums & vaccins) est un vaccin recombinant constitué d'une suspension inactivée et purifiée de l'AgHBs

### Associations

Les vaccins GENHEVAC B et ENGERIX B ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins mais ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins injectés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes et dans un site corporel différent.

## ■ Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites spéciales à tenir

### RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Elles visent à compléter l'immunisation des sujets à risque par une vaccination **systematique** des nourrissons et des adolescents avant l'âge de 12 ans. Cette double cible permet d'envisager, dans 10 ans, un simple rappel chez l'enfant de 11 ans ayant été correctement vacciné dans sa première année de vie.

Ce programme devrait entraîner une diminution de 90 % de l'incidence de l'hépatite B dans les 20 années à venir et, à long terme, son éradication.

### OBLIGATIONS LÉGALES

La loi du 18 janvier 1991 (article L 10 du Code de la Santé Publique) rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour « toute personne qui, dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination ». Cette loi vise aussi les étudiants et les élèves des professions de santé.

Obligatoire depuis le 14 février 1992, le dépistage de l'AgHBs au sixième mois de grossesse permet une prévention efficace de la transmission périnatale du VHB par l'immunisation passive-active des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'AgHBs.

### SUJETS À RISQUE

Ce sont tous les sujets non immuns, c'est-à-dire n'ayant jamais été infectés par le VHB et n'ayant pas bénéficié de la vaccination contre l'hépatite B, appartenant à l'un ou à plusieurs des groupes suivants :

- (poly)transfusés, hémophiles, insuffisants rénaux ;
- voyageurs et expatriés vivant ou séjournant, en particulier séjours longs et prolongés, dans les pays de forte endémicité, notamment en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est, militaires ;
- toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses, tatoués ;
- partenaires sexuels de porteurs du VHB ;



prostitué(e)s ;  
HB.

**FINAL**

B avant vaccination ne revêt  
tant une contre-indication.  
ible endémicité, elle peut évi-  
es groupes exposés où la pré-  
personnels soignants. Dans ce  
à la vaccination : le portage  
és aux anti-HBc. Sauf antécé-  
ntre l'hépatite B, la détection  
ajourner la vaccination car il  
ifiques.

oui
non
non
non *
non **

e B (titrer éventuellement les

**S**

stématique chaque fois que la  
ois de grossesse a été positive.

issance et poursuivie suivant le  
laire de 100 UI d'immunoglo-  
ans un site corporel différent.

Si la mère est AgHBe positif, une seconde injection de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs est pratiquée à un mois, simultanément avec la deuxième injection de vaccin.

**■ Effets indésirables**

Des effets indésirables généraux et locaux peuvent s'observer avec les deux vaccins. Il s'agit surtout de réactions locales modérées (20 à 30 %) telles que douleur transitoire, érythème ou induration au site d'injection, plus rarement de manifestations systémiques telles que fièvre, asthénie, céphalées, myalgies, nausées, vertiges (moins de 1 %).

Bien qu'aucun lien de causalité n'ait actuellement pu être établi, d'exceptionnelles atteintes neurologiques survenant dans les semaines suivant la vaccination de l'adulte ont été rapportées : neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique et atteintes démyélinisantes du système nerveux central (poussée de sclérose en plaques). Ceci justifie l'introduction dans les précautions d'emploi de la phrase suivante : «Il est rappelé que toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques.

En conséquence, chez des malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus de l'hépatite B, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru (cf Effets indésirables)».

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES**

En principe, la surveillance des effets indésirables des vaccins relève de la pharmacovigilance comme tout médicament.

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre Régional de Pharmacovigilance.

Pour plus de détails, voir pages 20 à 23.

B sont contre-indiqués en cas de sensibilité à l'un de leurs constituants. Les vaccins contre l'hépatite B peuvent être utilisés chez le nouveau-né et le nourrisson.

## Epidémiologique

Protègent que contre l'hépatite B conférée par ces deux vaccins chez plus de 90 % des sujets avec des titres d'anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml. Après le premier vaccin, suivant les titres d'anti-HBs, il y a une immunodépression. Un protocole de vaccination des reins chroniques insuffisants rénaux chroniques élémentaire 2 mois après la 3<sup>e</sup>

Ant les enquêtes de 4 à 20 % de diabète et à l'obésité.

ont été étudiés afin d'apporter une réponse à des questions associées ou non à une gamma-globuline. Ces schémas n'ont pas été évalués par rapport au calendrier conventionnel.

Les anticorps anti-HBs sont des globulines spécifiques anti-HBs. Elles sont présentes chez un individu non immunisé par un vaccin positif ; elle doit toujours être mesurée dans un site différent, générale-

## BIBLIOGRAPHIE

- ALTER M, MARGOLIS H. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted Disease. *Med Clin North Am*, 1990 ; 74 : 1529-1541.
- BÉGUÉ P, ROURE C. Vaccination contre l'hépatite B des enfants nés de mères anti-gène HBs positif. *Bull Epidémiol Hebd* 1991 ; 49 : 213-214.
- BUISSON Y, DELOLME H, SCHILL H, JOUSSEMET M, MOLINIE C. Hepatitis B vaccination in french army: Epidemiological basis for an effective strategy. In : Coursaget P, Tong MJ, ed. *Progress in hepatitis B immunization. Proceedings of a symposium. Palais des Congrès, Paris (France), May 3-5-1989 Colloques INSERM ; 194. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1990 : 528.*
- DENIS F. Vers une nouvelle stratégie vaccinale contre l'hépatite B dans les zones à faible ou moyenne endémie. *Méd Chir Dig* 1992 ; 21 : 5-7.
- GOUDEAU A, European Regional Study Group. Epidemiology and Eradication Strategy for Hepatitis B in Europe. *Vaccine*, 1990 ; 8 (suppl.) : S113-S116.
- HUCHET J, GOUDEAU A. Le risque de transmission de l'hépatite B en période périnatale. *B.E.H.*, 1987 ; 5 : 17-19. *Bull Epidémiol Hebd*.
- MAHONEY F, WOODRUFF B, ERBEN J; Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis*, 1993 ; 167 : 203-207.
- WOOD R, McDONALD K, WHITE K, HEDBERG C, HANSON M, OSTERHOLM M. Risk factors for lack of detectable antibody following Hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993 ; 270 : 2935-2939.





## VACCINATION HÉPATITE B

P. BÉGUÉ

Le vaccin de l'hépatite B est composé d'une fraction du virus, l'antigène d'enveloppe HBs, qui confère une protection très efficace et parfaitement démontrée. Après l'ère des vaccins plasmatisques les vaccins fabriqués sur cellules et sur levures par recombinaison génétique ont permis une extension mondiale de la vaccination.

La France n'a pas échappé au problème de la stratégie vaccinale nouvelle et a adopté tout récemment un calendrier nouveau de vaccination universelle de l'hépatite B.

### DEUX POLITIQUES DE VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B : CIBLÉE OU UNIVERSELLE

Les modes de transmission du virus de l'hépatite B sont au moins de trois ordres : transmission par produits sanguins, transmission par sécrétions sexuelles, transmission au moment de l'accouchement par une mère qui contamine le nouveau-né en périnatal. La transmission est très différente actuellement dans les pays de grande endémie tels que l'Asie du Sud-Est, l'Indonésie ou l'Afrique Noire et les pays de faible endémicité (porteurs d'antigènes HBs inférieurs à 2 %) tels que l'Amérique du Nord ou l'Europe Occidentale (1). En effet, dans les pays de haute endémie, la transmission est essentiellement materno-foetale. Lorsqu'une mère est porteuse d'antigène HBs elle transmet au nouveau-né l'antigène HBs avec une haute fréquence lorsque le portage de l'antigène HBe est associé (80 à 90 %), avec une fré-

quence plus faible, et c'est le cas de l'Afrique Noire, lorsque l'antigène HBe n'est pas associé (20 %). En Afrique Noire, en outre, il faut compter sur la transmission dans les premières années de la vie au contact des porteurs et à la faveur des produits de suffusion et suppuration des plaies cutanées. Le virus de l'hépatite B se transmet en effet facilement par les diverses érosions cutanées à cet âge. Il faut également souligner que le virus de l'hépatite B est cent fois plus contagieux que le virus HIV. Le virus de l'hépatite B est très résistant pendant de nombreux jours à l'extérieur. Le manque d'hygiène explique la facilité de contamination des nourrissons et des jeunes enfants des pays en voie de développement. En conséquence, l'hépatite B est un véritable fléau dans ces pays car elle atteint les nouveau-nés et les nourrissons et les conséquences en sont des maladies hépatiques graves entre l'âge de 15 et 20 ans, qui sont des cirrhoses et des cancers primitifs du foie. La prévention s'adresse donc avant tout au nouveau-né et, pour certaines régions, également au nourrisson dans les premiers mois de la vie. C'est pourquoi l'OMS a préconisé d'introduire pour ces régions le vaccin de l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination (2).

Dans les pays de faible endémie tel que le nôtre, la politique jusqu'aux années 1990 a été différente. En effet, le risque apparaît essentiellement pour des populations très précises : ce sont les hémodialysés, les transfusés multiples, les hémophiles, les personnels de santé : médecins et personnels paramédicaux, les sujets utilisant les drogues intraveineuses, l'entourage des malades porteurs d'antigène HBs, les voyageurs. La vaccination a donc été proposée à tous ces sujets exposés ; ce vaccin très efficace a permis de faire disparaître des services d'hémodialyse les redoutables hépatites post-transfusionnelles tant chez les malades que chez les soignants. Également,

\* Chef de Service, Consultation de Pédiatrie, Pathologie Infectieuse et Tropicale, Urgences Pédiatriques Hôpital Armand Trousseau, 8 à 28, avenue du Docteur Netter, 75571 Paris Cedex 12.



les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs sont vaccinés dès le premier jour de la vie : la vaccination néonatale a été récemment rendue plus facile en France grâce au dépistage obligatoire systématique de l'antigène HBs au 6<sup>e</sup> mois de grossesse chez toutes les femmes enceintes (décret de 1992) ; on devrait donc ainsi prévenir toutes les hépatites à point de départ néonatal. Par conséquent, le risque endémique n'étant pas présent, la vaccination des populations ciblées y compris les nouveau-nés, devraient permettre de contrôler l'hépatite B. Or cette politique ciblée qui a des avantages individuels certains n'a par contre aucun impact sur le développement de l'épidémie. Plusieurs études dans les pays qui surveillent l'hépatite B, ont montré que depuis 10 ans, le nombre de personnes contaminées par l'hépatite B ne cessait d'augmenter malgré une vaccination très bien faite des personnes à risque. On observe que dans les pays de faible endémie l'âge auquel l'hépatite B apparaît se situe selon les pays entre 15-25 ans ou 20-35 ans. L'hépatite B est en effet une maladie sexuellement transmissible.

## L'HÉPATITE B, MALADIE SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLE

Plusieurs pays ont attiré l'attention dès la fin des années 1980 sur le caractère sexuellement transmissible de l'hépatite B. En effet, on a longtemps insisté sur la transmission par voie sanguine de la maladie, ainsi que sur la transmission périnatale. Par contre, la transmission par les sécrétions sexuelles et génitales, bien que connues avait été laissée au second plan (1). Or, devant la progression du foyer épidémique en dépit de toutes les actions ciblées, plusieurs pays tels que les USA (3), l'Italie (4), l'Espagne (5), la Grande-Bretagne, le Canada, notaient la prépondérance de l'hépatite B chez les sujets jeunes, hommes et femmes. Il apparut dès la fin des années 1990 que la prévention devait donc s'exercer cette fois-ci non pas uniquement pour les sujets à haut risque **mais pour toute la population**, qui se trouvait à égalité devant la maladie. La maladie étant maximale à la période d'activité sexuelle, il était logique de s'intéresser d'abord à l'adolescent, et si possible à la meilleure période : la préadolescence, c'est-à-dire l'âge de 11 à 13 ans (6). Les Italiens ont été les premiers à prendre la décision d'une vaccination uni-

verselle contre l'hépatite B en 1991 pour tous les nourrissons et le rattrapage des adolescents (4). L'Espagne, à la même époque, a commencé à faire des campagnes de vaccination très réussies dans certaines provinces pour les pré-adolescents, en particulier la Catalogne qui a une nette avance dans ce domaine (5). Au Canada, certaines provinces ont également entrepris de vacciner les pré-adolescents. L'OMS, en 1993, a fait une recommandation de **vaccination universelle**. Un nouveau programme de vaccination devrait être appliqué dès 1995 pour les pays de haute endémie avec intégration au PEV et en 1997 pour les pays de faible endémie, c'est-à-dire l'Europe Occidentale, l'Australie, l'Amérique du Nord et certaines régions de l'Amérique du Sud. **Cette politique universelle de vaccination bien différente de la politique ciblée des dernières années a pour but primordial d'enrayer l'extension lente mais inéluctable du foyer de l'hépatite B dans nos pays.** Cependant l'évolution de l'hépatite B est si longue que le résultat de ces actions vaccinales ne se mesure qu'à 15 ou 20 ans de distance, ce qui est extrêmement difficile à apprécier tant par les épidémiologistes que par les hommes politiques.

## L'IMMUNITÉ POST-VACCINALE DES VACCINS DE L'HÉPATITE B

Deux particularités sont très importantes pour les schémas de vaccination hépatite B : l'importance de l'injection de rappel et la différence de la réponse immunitaire chez les sujets jeunes et les adultes.

L'injection de rappel est essentielle pour obtenir des taux d'anticorps très élevés. Avec les premiers vaccins plasmatiques (Hévac B en France) comme avec les vaccins actuels recombinants, on constate toujours une élévation considérable du taux des anticorps HBs après l'injection de rappel ; la multiplication est de l'ordre de 10, passant donc de quelques centaines d'unités à plusieurs milliers d'unités. Ces taux très élevés sont un garant d'immunité durable, prolongée, pour tous les vaccins (7).

D'autre part, la réponse immunitaire est toujours beaucoup plus importante, constante et très durable chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes de 20 ans. Au contraire, dès la fin de la 3<sup>e</sup> décennie de la vie cette réponse est moins importante et surtout les taux sont moins durables. Par conséquent, il est tout à fait compréhensible



qu'un vaccin moins dosé, par exemple à 10 µg donne des réponses anticorps aussi bonnes chez un nourrisson de 6 mois qu'un adolescent de 15 ans, alors que le dosage double, à 20 µg, est indispensable pour avoir une bonne réponse immunitaire chez l'adulte dès 25 ans.

Progressivement, à mesure que les sujets avancent en âge, la durée de l'immunité et le degré de la réponse anticorps vont diminuer.

La durée de l'immunité commence à être connue grâce à la surveillance de cohortes. Jusqu'à présent, l'Autorisation de Mise sur le Marché française conserve un rappel à 5 ans, quelque soit l'âge. Plusieurs travaux, cependant, tendent à prouver que la protection persiste bien au-delà chez l'enfant, et les sujets jeunes, probablement proche de 10 ans, après le rappel. On suppose que la protection est longue lorsqu'on constate l'absence de portage clinique d'antigène HBs 8 à 10 ans après une vaccination complète. Chez l'adulte plus âgé, cette prolongation de protection au-delà de 5 ans est moins certaine et seules des études de cohortes bien surveillées pourront tirer ces hypothèses au clair. Ces données sont fondamentales pour émettre des recommandations raisonnables sur le rythme des rappels.

## LES CALENDRIERS VACCINAUX DE L'HÉPATITE B EN 1995

La France a décidé de faire une vaccination universelle des nourrissons et une vaccination universelle des pré-adolescents, tout en maintenant la vaccination des populations ciblées déjà définies.

Deux schémas vaccinaux sont possibles :

1) 3 injections de primo-vaccination à 0, 1, 2 mois suivies d'un rappel à 12 mois (schéma 0, 1, 2, 12).

2) 2 injections de primo-vaccination à 0, 1 mois suivies d'un rappel à 6 mois (schéma 0, 1, 6).

Le schéma 0, 1, 2, 12 comporte une injection supplémentaire. Il reste valable actuellement pour les nourrissons, car il s'intègre bien aux rythmes français : le vaccin hépatite B est associé aux vaccins DTCoq Polio *Haemophilus* à 2, 3, 4 mois avec rappel à 15-18 mois. Deux avantages apparaissent sur le plan de la santé publique : l'absence du risque d'oubli et la facilité du rappel, grâce à un schéma traditionnel plus maniable que 0, 1, 6. D'autre part, les taux d'anticorps au rappel sont très élevées et laissent

espérer une immunité prolongée jusqu'à l'âge de 10-11 ans, âge où un rappel sera alors seul nécessaire (8).

Le schéma 0, 1, 6 est, par contre, très maniable pour l'adolescent ou l'adulte. C'est ainsi qu'à 11-13 ans, la campagne de vaccination « scolaire » en 6<sup>e</sup> déclenchée en France permet de faire coïncider les 3 injections avec une année scolaire, alors que le schéma traditionnel 0, 1, 2, 12 risque de reporter à l'année suivante un rappel essentiel, et qui a un pourcentage non négligeable de chance d'être oublié : ceci serait très préjudiciable à l'objectif de protection prolongée qui est primordial. Ainsi, la notion de vaccination hépatite B valable doit impliquer l'ensemble des injections de primo-vaccination et du rappel.

Les rappels ultérieurs conseillés restent à 5 ans. Il faudra les maintenir chez les sujets à risque (populations « ciblées », y compris les personnels de santé) et chez les sujets de plus de 25 ans. Par contre, un rappel à 10 ans sera le bienvenu, s'il est scientifiquement étayé, chez l'enfant et l'adolescent.

La politique française consistant à vacciner les nourrissons vise uniquement à établir dès aujourd'hui une immunité forte chez les nourrissons pour qu'un rappel à 11 ans soit seul nécessaire. Après 10 ans environ de cette double politique nourrisson et adolescent, on peut espérer que la plupart des pré-adolescents ne devront plus faire une vaccination complète en 6<sup>e</sup> mais seulement des rappels combinés aux autres vaccins DT Polio, Rougeole, Oreillons, Rubéole et peut-être coqueluche.

Quant au nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs, le schéma 0, 1, 2, 12 reste utile, car il s'agit là d'une situation de risque qui ne peut être sous-estimée. Cependant, dans les pays d'endémie le schéma 0, 1, 6 semble donner d'excellents résultats. A ce sujet, cependant, remarquons que les études de suivi des nouveau-nés se sont jusqu'à présent déroulées en zone de forte endémie, où l'on ne peut donc exclure la possibilité de rappels naturels par des contacts plus fréquents que dans nos régions, où ils demeurent exceptionnels : ces contacts peuvent, dans une certaine mesure, favoriser l'immunité par le jeu d'un rappel (2).

En conclusion, les schémas vaccinaux de l'hépatite B actuellement proposés demandent une surveillance pour être bien adaptés, et si possible allégés. Tel est le tribut à payer pour que l'effort de santé publique entrepris soit, à très long terme, réellement efficace et ne connaisse pas d'échec.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - SHAPIRO C.N. Epidemiology of Hepatitis B. *Pediatr Infect. Dis. J.*, 1993 ; 12 : 433-7.
- 2 - POOVORAWAN Y, SANPAVAT S, PONG PUNGLERT W *et al.* Long term efficacy of Hepatitis B vaccine in infants born to Hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatric Infect. Dis. J.*, 1992 ; 11 : 816-21.
- 3 - Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination : recommendations of the immunizations Practice advisory Committee (ACIP). *MMWR*, 1991 ; 40 (n° RR 13) : 1-25
- 4 - STROFFOLINI T., CHIARAMONTE M., CRASU A. *et al.* Baseline sero-epidemiology of Hepatitis B virus infection in children and teenagers in Italy. A survey before mass Hepatitis B vaccination. *Journal of Infection*, 1991 ; 22 : 191-9.
- 5 - SALLERAS L., BRUGUERA M., VIDAL J. *et al.* Adolescent Hepatitis B vaccination program in Catalonia. In the control of Hepatitis B: the role of prevention in adolescence, dec. 1991, Bennett D. edit. Gower medical publish, London, 1991 ; p. 81-90.
- 6 - HALSEY N.A. Discussion of immunization practices. Advisory Committee/American academy of pediatrics recommendations for universal infant Hepatitis B vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993 ; 12 : 446-9.
- 7 - GREENBERG D.P. .Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993 ; 12 : 438-5 (Bibl).
- 8 - SCHEIERMANN N., GESEMANN M., MAURER C., JUST M., BERGER R. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived Hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine*, 1990 ; 8 : 544-9.