

12

Stratégies vaccinales en pays de faible endémicité

La recherche et le développement consacrés à la mise au point de vaccins bien tolérés et efficaces contre les hépatites A et B ont été couronnés de succès. Ces vaccins n'ont cependant pas permis de contrôler la maladie au niveau régional ou national car, au moins jusqu'à récemment pour l'hépatite B et encore actuellement pour l'hépatite A, ils n'ont été utilisés que dans des populations ciblées. Pour contrôler l'hépatite A en population générale, il faudrait qu'une stratégie vaccinale similaire à celle entreprise pour lutter contre l'hépatite B soit adoptée (Alter et coll., 1991). Des études sont actuellement en cours pour envisager les données coût-efficacité d'un tel projet. Par ailleurs, la stratégie de vaccination choisie pour l'hépatite B ne sera efficiente que s'il est possible d'augmenter l'adhésion des familles et des médecins de ville à la vaccination des nourissons contre le VHB. Le développement de vaccins bivalents et a fortiori polyvalents pourrait y contribuer en allégeant le calendrier vaccinal.

Vaccination anti-VHA

Dans les zones de faible endémie telle que l'Europe occidentale, l'OMS (1995) estime que chaque pays doit déterminer l'importance relative de l'hépatite A sur le plan de la santé publique. La stratégie vaccinale en France est limitée à des cibles précises qui tiennent compte de la transmission du VHA. Le calendrier vaccinal français 1996-1997 (1996) recommande donc la vaccination de l'hépatite A dans les circonstances suivantes :

- sujets professionnellement exposés à un risque de contamination, à savoir le personnel de crèche, d'internat des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnel du traitement des eaux usées (risque apprécié par le médecin du travail) et personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective ;
- adultes non immunisés devant séjourner en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et service pour l'enfance et la jeunesse handicapées, les personnes exposées à des risques particuliers (hémophilie, polytransfusion, toxicomanie par voie intra-veineuse, pratiques homosexuelles).

Pour les voyageurs, le vaccin est actuellement l'alternative à l'injection classique d'immunoglobulines. Ces immunoglobulines totales préviennent la maladie mais ont une durée d'action limitée, contrairement au vaccin. Actuellement, elles ne sont plus disponibles en France par voie intra-musculaire. Avant vaccination, un dosage des IgG anti-VHA est effectué chez l'adulte, à partir de l'âge de 35 ans. En effet, si ces anticorps sont positifs, le sujet est protégé et n'a donc pas besoin d'être vacciné (Steffen et Gyurech, 1994).

L'OMS discute également de la situation des personnels de santé, mais il n'existe actuellement aucune évidence épidémiologique montrant que les personnels de santé ont une augmentation du risque d'hépatite A par rapport à la population générale. Les sujets atteints de maladie hépatique chronique peuvent également être bénéficiaires de la vaccination par l'hépatite A.

Aux USA, la vaccination universelle contre l'hépatite A est en cours de discussion mais n'est pas encore adoptée et il est possible que le développement d'un vaccin combiné anti-VHA/anti-VHB conduise à élargir l'indication du vaccin de l'hépatite A (Hollinger et coll., 1995).

L'utilisation du vaccin anti-VHA pour stopper des épidémies a été tentée et des résultats encourageants ont été obtenus (Prikazsky et coll., 1994 ; Averhoff et coll., 1996 ; Mac Mahon et coll., 1996). La vaccination de masse en situation d'épidémie en Alaska semble avoir eu un impact sur l'épidémie. Dans d'autres situations aux États-Unis cet impact positif semblait plus discutable (Centers for Disease Control, Communication personnelle, 1996). Il convient toutefois de remarquer que de telles campagnes de vaccination doivent être décidées et mises en place rapidement ce qui nécessite une détection précoce et donc l'existence d'une surveillance épidémiologique adaptée et une capacité de réaction logistique suffisante. Des études complémentaires, en situation d'épidémies, sont nécessaires pour préciser l'indication de la vaccination et ses modalités d'application.

Vaccination anti-VHB

Dans les pays de faible endémie tels que la France, la politique a été ciblée ou sélective jusqu'en 1994. La vaccination de l'hépatite B a concerné les sujets à risque et des populations bien déterminées : transfusés multiples, hémodialysés, hémophiles, personnels de santé, voyageurs, toxicomanes intraveineux, entourage des sujets porteurs de l'antigène HBs.

La loi du 18 janvier 1991 a rendu obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour tous les personnels de santé médicaux et paramédicaux.

Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs sont également vaccinés dès la naissance en France après dépistage systématique de l'antigène HBs au 6^{ème} mois de grossesse chez toutes les femmes enceintes (décret du 14 février 1992). On peut donc espérer prévenir ainsi la presque totalité des hépatites B à point de départ néo-natal (Denis et coll., 1994).

Plusieurs pays ont constaté à la fin des années 1980 qu'il était en fait très difficile d'accéder à tous les sujets à risque (Greeneberg, 1993 ; Hoofnagle, 1989). Certains groupes à risque très élevé, sujets homosexuels, hétérosexuels à partenaires multiples, utilisateurs de drogue IV, certaines minorités ethniques, sont en fait peu vaccinés. Il est également apparu plus clairement que la transmission par voie sexuelle était prépondérante dans les pays de moyenne et de faible endémie : l'âge moyen à la déclaration d'une hépatite B se situe entre 20 et 35 ans dans ces régions.

Ces deux constats ont donc amené différentes instances, dont l'OMS, à réviser les politiques de prévention de l'hépatite B. En 1992, l'OMS a ainsi recommandé la vaccination universelle contre le VHB dans tous les pays (Iwarson, 1993 ; Halsey, 1993 ; Kane, 1995) : « Le vaccin de l'hépatite B devrait être intégré au calendrier vaccinal national de tous les pays où la prévalence des porteurs d'hépatite B est égale ou supérieure à 8 %, dès 1995, et pour tous les pays d'ici 1997. Les populations cibles et les stratégies peuvent varier avec l'épidémiologie locale. Quand le taux de prévalence est égal ou supérieur à 2 %, la stratégie la plus efficace est l'incorporation dans les calendriers vaccinaux de nourrisson. Les pays qui ont un taux de prévalence inférieur doivent envisager la vaccination de tous les adolescents en addition ou en alternative avec la vaccination des nourrissons ».

Vaccination universelle des nourrissons et/ou des adolescents

La vaccination des adolescents est plus logique dans un pays de faible endémie comme la France, puisque la contamination sexuelle est le mode majeur de transmission. On peut théoriquement espérer une réduction significative des hépatites B dans un délai moyen de 10 à 15 ans. La difficulté de ces programmes est la réalisation d'une vaccination complète chez l'adolescent. Les systèmes sont différents selon les pays. La médecine scolaire peut parvenir à réaliser un tel programme, mais nécessite une infrastructure très solide. Dans les pays où la vaccination est principalement assurée par la médecine libérale (France, Allemagne), il est difficile de motiver les adolescents et leurs familles pour atteindre une couverture vaccinale idéale de 100 % (Laurence et Goldstein, 1995). En France, une campagne de vaccination s'est développée pour les adolescents en 1994 et une seconde campagne a été lancée par le CFES en union avec la CNAM et le Ministère de la Santé à la fin de l'année 1995. La première campagne de vaccination a porté sur 900 000 élèves de 6^{ème}. Les résultats indiquent que 500 000 enfants ont été vaccinés par les médecins de santé scolaire et 180 000 par leur médecin de famille. En revanche, 200 000 élèves ont un statut vaccinal non connu, faute de carnet de santé ou de réponse de leurs parents (Brice et Moyse, 1995). Ce constat démontre la difficulté de réaliser une vaccination complète, même sur un semestre, chez 100 % des adolescents. La couverture actuellement estimée en France est au maximum de 70 à 80 %. Les sujets non vaccinés ne sont peut être pas, en outre, à égalité de risque vis-à-vis de l'hépatite B, par rapport aux enfants qui

ont été correctement vaccinés. En bref, chez l'adolescent, la vaccination de l'hépatite B est logique mais sa réalisation correcte est difficile.

La vaccination universelle des nourrissons, à l'inverse, se situe à un âge très éloigné du risque, dans les zones où la prévalence du portage est faible et les conditions d'hygiène excellentes. A cet âge, l'accessibilité aux vaccinations est excellente et le vaccin de l'hépatite B peut aisément s'intégrer au calendrier, et cela pour l'ensemble de la population (Greeneberg, 1993 ; Iwarson, 1993 ; Halsey, 1993). La vaccination des nourrissons a été intégrée dans le calendrier français en 1995. En appliquant le protocole de vaccination complet à un nourrisson (injections à 2, 3, 4 et 12 mois ou à 1, 2 et 6 mois), on peut penser qu'un seul rappel sera suffisant, entre 11 et 13 ans, pour renforcer très durablement l'immunité. L'indication de la vaccination des nourrissons est donc purement stratégique en zone de faible endémie, son but étant de simplifier la vaccination ultérieure des adolescents tout en assurant la meilleure couverture vaccinale possible. En France, 10 à 20 % seulement des nourrissons sont vaccinés selon les régions, et cette vaccination est plutôt mal acceptée et mal comprise dans cette tranche d'âge.

La vaccination des élèves de 6^{ème} doit être réalisée pendant au moins 10 ans avant de parvenir à la situation où, grâce à la vaccination universelle des nourrissons, seule une injection de rappel sera effectuée vers 11 ans.

En Europe, l'Italie a été le premier pays à rendre la vaccination hépatite B obligatoire (27/05/1991) pour tous les nouveau-nés et les adolescents de 12 ans : là encore, ce choix était guidé par la facilité d'intégration au calendrier vaccinal (Stroffolini et coll., 1991 ; Goudeau et coll., 1990). L'Allemagne et la Belgique ont également choisi la vaccination simultanée des nourrissons et des adolescents. En Espagne et au Portugal, les adolescents demeurent la cible principale. Aux Etats-Unis, la vaccination des nourrissons est inscrite au calendrier officiel (ACIP - Comité de l'Académie Américaine de Pédiatrie (Halsey, 1993). Au Canada plusieurs provinces vaccinent massivement les adolescents.

Vaccination des nouveau-nés nés de mères porteuses de l'antigène HBs

Cette prévention chez le nouveau-né doit être systématique chaque fois que la recherche obligatoire de l'antigène HBs chez la mère a été positive. La vaccination est commencée dès le jour de la naissance et elle est poursuivie selon le schéma de trois injections à un mois d'intervalle commençant dès la naissance suivies d'un rappel à un an. Une injection simultanée de 100 unités internationales d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs est faite par voie intramusculaire dès le jour de la naissance, sans conséquence sur la montée des anticorps post-vaccinaux.

Si la mère est positive à l'antigène HBs et à l'antigène HBe, on conseille de faire une deuxième injection de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs à 1 mois (avec la 2^{ème} injection de vaccin de l'hépatite B et en un site

différent). Malgré son coût, cette méthode donne les meilleurs résultats. Les immunoglobulines confèrent avec les vaccins de dosage élevé une protection de 98 % (André et Zuckerman, 1994). Le dosage des vaccins est également important et les vaccins de dosage élevé ont un effet protecteur plus marqué. En France, on utilise soit le vaccin à 10 mcg, soit de façon préférentielle le vaccin à 20 mcg pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs (André et Zuckerman, 1994).

Protocoles de vaccination

Deux types de schémas existent : soit trois injections à un mois d'intervalle et un rappel un an plus tard, soit deux injections à un ou deux mois d'intervalle et un rappel six mois plus tard. La France a été surtout le promoteur du premier schéma, alors que le reste du monde utilise le schéma à trois injections.

Le « rappel », ou injection tardive, est essentiel pour obtenir un titre très élevé d'anticorps qui est le garant d'une immunité prolongée. En général, le titre moyen d'anticorps (GMT) est multiplié par 10 grâce au rappel. On comprend pourquoi il est essentiel qu'un calendrier vaccinal soit réalisable et que ce rappel puisse être pratiqué chez tous les enfants. Lorsqu'un rappel est effectué plus tard, la réponse immunitaire est aussi bonne, sinon meilleure. Les schémas suivants sont validés : deux injections effectuées à mois d'intervalle suivies d'un rappel après six mois, neuf mois ou un an ; deux injections à deux mois d'intervalle suivies d'un rappel après six mois ou un an (Greeneberg, 1994).

Les vaccins pédiatriques sont en règle générale utilisés jusqu'à 15 ans, car la réponse immunitaire est excellente à cet âge vis-à-vis du vaccin de l'hépatite B (Schiff Gilbert et coll., 1995). Par contre, les vaccins pour adulte (dosage double) sont nécessaires ultérieurement car la réponse est moins bonne et moins prolongée dès la troisième décennie de la vie (De Rave et coll., 1994). Des dosages plus faibles ont été testés chez les nourrissons pour des objectifs de coût, mais si la réponse immunitaire est bonne, elle est moins constante chez tous les enfants et la durée des anticorps est plus courte (Lee et coll., 1995).

Les vaccins combinés devraient permettre d'alléger le programme vaccinal du nourrisson et de l'adolescent. On peut donc espérer que la combinaison du vaccin anti-VHB au vaccin DTCoqPolio-*Haemophilus influenzae* b permettra de vaincre certaines réticences grâce à la suppression d'une injection supplémentaire actuellement nécessaire.

Actuellement, il est stipulé que le rappel de la vaccination anti-VHB doit être fait tous les 5 ans. Des études de suivi tendent à prouver que la protection s'étendrait plutôt à 10 ans. En fait, la protection dépend de la mémoire immunologique et l'évaluation des cellules B et T serait nécessaire pour comprendre la persistance de l'immunité en cas d'anticorps non décelables. On peut penser qu'un rappel distant de dix ans est suffisant, à l'exception des

sujets à risque élevé pour lesquels l'intervalle de cinq ans est maintenu en l'absence d'études de cohortes rigoureuses (Tilzey, 1995). Dans une étude effectuée chez des nouveau-nés nés de mères porteuses de l'antigène HBs et vaccinés à la naissance, les anticorps étaient encore présents chez 87,9 % d'entre eux, 8 ans après la vaccination (Marion et coll., 1994).

Il est très important que soit mise en place une surveillance de la vaccination universelle contre le VHB en France afin d'en apprécier l'impact réel national. Un travail récent a permis de connaître la place de l'infection chez les femmes enceintes et d'évaluer le nombre de nouveau-nés à protéger (Denis et coll., 1994). D'autre part, la vaccination doit être expliquée car cette stratégie n'est pas aussi claire que pour certains vaccins traditionnels de l'enfance. La réticence des médecins ou des familles a déjà été testée aux Etats-Unis et ceci mérite donc une évaluation régulière et une information bien menée des médecins et du public (Freed et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et coll. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. The need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1991, **263** : 1218-1222

André FF, Zuckerman AJ. Review : Protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994, **44** : 144-151

Averhoff F, Shapiro C, Hyams L et coll. Use of inactivated vaccine to interrupt a communitywide hepatitis A outbreak. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, 1996, Rome : Abstract SC 2

Brice J, Moysé C. Programme de valorisation de la vaccination contre l'hépatite B dans les collèges. *BEH* 1995, **17** : 73-74

Calendrier vaccinal 1996-1997. *BEH* 1996, **35** : 151-152

De Rave S, Heitjink RA, Bakker-Bendik M, Boot J, Schlon SW. Immunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast-derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers. *Vaccine* 1994, **12** : 532-534

Denis F, Tabaste JL, Ranger-Roger S. Prévalence de l'AgHBs chez 21 476 femmes enceintes. Enquête de 12 CHU français. *BEH* 1994, **12** : 53-54

Freed GL, Bordley WC, Clark SL, Konrad TR. Universal hepatitis B immunization of infants : reactions of pediatricians and family physicians over time. *Pediatrics* 1994, **93** : 747-745

Goudeau A, the European Regional Study Group. Epidemiology and eradication strategy for hepatitis B in Europe. *Vaccine* 1990, **8** : 5113-5116

- Greeneberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12 : 438-445
- Greeneberg DP. Flexibility in the scheduling of hepatitis B vaccine doses. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13 : 339-340
- Halsey NA. Discussion of immunization practices Advisory Committee American Academy of Pediatrics Recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12 : 446-449
- Hollinger BF, Eickhoff TH, Gershon A, Jong EL, Koff RS. Discussion : who should receive hepatitis A Vaccine ? A strategy for controlling hepatitis A in the United States. *J infect Dis* 1995, 171 : S73-S77
- Hoofnagle JH. Towards universal vaccination against hepatitis B virus. *N Engl J Med* 1989, 312 : 1333-1334
- Iwarson S. Strategies for immunization against hepatitis B in western Europe. *Vaccine* 1993, 11 : 518-520
- Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995, 13 : S47-S49
- Laurence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolescent Health* 1995, 17 : 234-243
- Lee SS, Lo YC, Young BWY, Wong KH, Lim WL. A reduced dose approach "to hepatitis B vaccination for low-risk newborns and preschool children". *Vaccine* 1995, 13 : 373-376
- Marion SA, Pastore MT, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994, 140 : 734-746
- Mc Mahon BJ, Williams J, Bulkow L, Tanttala M, Beller M. Control of an outbreak of hepatitis A in Alaska using an inactivated hepatitis A vaccine. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, 1996, Rome : Abstract SBI
- OMS. Public health control of hepatitis A : memorandum from a WHO meeting. *Bull W.H.O.* 1995, 75 : 15-20
- Prikazsky V, Olear V, Cernoch A, Safary A, Andre FE. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J Med Virol* 1994, 44 : 457-459
- Schiff Gilbert M, Shenwood JR, Zeldis JB, Krause DS. Cooperative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adol Health* 1995, 16 : 12-17
- Steffen R, Gyurech D. Advances in hepatitis A prevention in travellers. *J Medical Virol* 1994, 44 : 460-462

Stroffolini T, Chiaramonte M, Craxi A, Franco E, Rapicetta M, Trivello R, de Mattia D et coll. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children and teenagers in Italy. A survey before mass hepatitis B vaccination. *J Infection* 1991, **22** : 191-199

Tilzey AJ. Hepatitis B vaccine boosting : the debate continues. *Lancet* 1995, **345** : 1000