

21589

WHO/EPI/GEN/88.5

ORIGINAL : ANGLAIS

DISTRIBUTION : GENERALE (F)

23988

PROGRAMME
ELARGI
DE VACCINATION

STRATEGIES DE VACCINATION
CONTRE L'HEPATITE B

R. Palmer Beasley, M.D.
Consultant de l'OMS

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	4
2. La maladie	4
3. Le virus de l'hépatite B et ses marqueurs	5
3.1 Le virus	5
3.2 Antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg)	6
3.3 Anticorps dirigé contre l'antigène de surface (anti-HBs)	6
3.4 Anticorps dirigé contre l'antigène central (anti-HBc)	6
3.5 Antigène e (HBeAg)	6
3.6 Anticorps dirigé contre l'antigène e (anti-HBe)	7
4. Epidémiologie	7
4.1 Généralités	7
4.2 Transmission	7
4.2.1 Généralités	7
4.2.2 Transmission périnatale	8
4.2.3 Transmission parentérale	9
4.2.4 Transmission de personne à personne	9
5. Agents immunisants	10
5.1 Vaccins	10
5.1.1 Types de vaccins	10
5.1.2 Innocuité	10
5.1.3 Immunogénicité	11
5.1.4 Efficacité	11
5.1.5 Fabricants	12
5.1.6 Expédition et conditions de stockage	12
5.1.7 Dose et schéma vaccinal	13
5.1.8 Administration	15
5.1.9 Administration simultanée du vaccin anti-hépatite B et d'autres vaccins	15
5.1.10 Administration conjointe du vaccin anti-hépatite B et du DTC	15
5.2 Immunoglobuline anti-hépatite B (HBIG)	15
5.2.1 Origine	15
5.2.2 Emploi dans la prévention de la transmission périnatale	16
5.2.3 Calendrier et posologie	16
6. Programmes de vaccination	16
6.1 Objectifs	16
6.2 Estimation du degré de risque	17
6.2.1 Critères applicables à tout programme	17
6.2.2 Etudes de séroprévalence	17
6.2.3 Mesure systématique des marqueurs maternels	18

	<u>Pages</u>
6.3 Stratégies	18
6.3.1 Généralités	18
6.3.2 Transmission périnatale	18
6.3.2.1 Infections intra-utérines non évitables	18
6.3.2.2 Stratégies visant à réduire le taux de portage	18
6.3.3 Vaccination sélective	18
6.3.4 Vaccination de masse	20
6.4 Expérience de certains pays	20
7. Recommandations	20
APPENDICE A : Définitions et abréviations	22
APPENDICE B : Recommandations du TAG sur l'hépatite	23

1. INTRODUCTION

L'hépatite B est très différente des autres infections contre lesquelles a été élaboré un programme de vaccination efficace. En effet, jusqu'à présent, les programmes de vaccination ont été dirigés contre des micro-organismes dont ils visaient surtout les manifestations aiguës; aucun programme n'avait été dirigé contre un virus conduisant à une infection chronique dont la conséquence principale est un cancer survenant de nombreuses années après la primo-infection. Aucun autre programme de vaccination n'utilise non plus un vaccin dérivé de plasma humain.

Les vaccins anti-hépatite B dont on dispose actuellement sont sûrs, immunogènes et efficaces. Pratiquement à tous égards, ils figurent parmi les meilleurs agents immunogènes jamais mis au point contre une maladie. Ce sera très probablement le premier vaccin efficace contre un cancer. Mais, jusqu'à présent, son coût élevé a constitué un obstacle majeur à la généralisation de son emploi. Ces derniers mois, toutefois, le prix du vaccin a pu être abaissé à moins de un dollar des Etats-Unis par dose, ce qui permet d'envisager son utilisation dans le cadre d'un programme mondial de lutte.

D'importants efforts, largement répercutés par les médias, ont été faits pour améliorer les vaccins de première génération, dérivés du plasma de porteurs du virus de l'hépatite B (HBV). Quant aux vaccins de deuxième génération, préparés par génie génétique, ils n'offrent pas d'amélioration en ce qui concerne l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité et sont, du moins jusqu'à présent, d'un coût plus élevé. Les vaccins actuels sont tous dépourvus d'effets secondaires importants.

Même si à l'heure actuelle le prix du vaccin anti-hépatite B reste nettement supérieur à celui des autres vaccins du Programme élargi de vaccination (PEV), il peut pratiquement être tenu pour certain qu'avec la généralisation de son emploi, son prix baissera considérablement. On peut donc raisonnablement envisager dès maintenant les stratégies de vaccination contre l'hépatite B.

2. LA MALADIE

Les infections à HBV qui évoluent vers la chronicité se produisent en général très tôt dans la vie, et les infections périnatales transmises de la mère à l'enfant contribuent à maintenir un taux élevé de portage dans de nombreuses régions du monde. C'est pourquoi, pour être efficace, la prophylaxie doit être mise en oeuvre peu après la naissance, avant même l'administration de la première dose de DTC, le vaccin PEV à laquelle on pourrait logiquement l'associer. Parmi les infections à HBV qui conduisent à l'état de porteur, un grand nombre sont transmises par une autre voie que la voie maternelle et surviennent plus tard. La protection contre ces contaminations peut être obtenue efficacement par une vaccination pratiquée en même temps que la vaccination DTC dans le cadre du calendrier PEV actuel.

L'infection par le virus de l'hépatite B entraîne une réplication massive du virus dans les hépatocytes, d'où il est libéré dans le sang. La réplication du virus dans le foie, comme les réponses immunitaires de l'hôte, sont à l'origine des manifestations aiguës et chroniques de l'infection. Les facteurs conduisant à une transformation maligne sont inconnus, mais on sait qu'ils sont accompagnés d'une intégration du virus dans le génome de l'hôte et de l'arrêt de la réplication dans les cellules transformées. Certains sujets font une maladie aiguë, spontanément résolutive, accompagnée du classique ictère, et de l'élévation de plusieurs enzymes hépatiques, signe de l'inflammation provoquée par l'infection. La plupart des infections ne s'accompagnent d'aucun état aigu ou passent inaperçues car les symptômes en sont bénins et sans spécificité particulière.

L'objectif principal de tout programme de vaccination contre l'hépatite B doit être la prévention de la maladie chronique associée à l'état de porteur (il existe probablement plus de 200 millions de porteurs actuellement dans le monde), plutôt que la prévention de l'hépatite aiguë ou de l'infection proprement dite.

Les lésions chroniques du foie qui se développent lentement chez les sujets qui deviennent porteurs constituent l'un des aspects les plus importants de la maladie. L'hépatite chronique s'observe souvent chez les porteurs sous la forme d'une progression insidieuse vers une cirrhose macronodulaire conduisant dans une forte proportion des cas au carcinome hépatocellulaire (CHC). L'âge au moment de l'infection est le facteur déterminant dans l'apparition de l'état de porteur : plus l'infection a été contractée tôt, plus le risque est élevé.

Le carcinome hépatocellulaire, ou cancer primitif du foie, est l'un des dix cancers les plus fréquents dans le monde, surtout dans les pays en développement où le portage de l'HBsAg est courant. On estime qu'au moins 250 000 décès sont dus chaque année au CHC, dont au moins 80 % sont imputables à l'HBV. Dans certaines parties d'Asie et d'Afrique, l'incidence annuelle du CHC, corrigée pour l'âge, dépasse 30 pour 100 000. Partout dans le monde le CHC est associé à une plus forte séropositivité pour l'HBsAg que chez des témoins appariés pour l'âge et le sexe, et l'association entre le CHC et l'HBV est particulièrement forte là où les taux de portage de l'HBsAg sont élevés. Il existe également une association entre la cirrhose macronodulaire et l'infection chronique par l'HBV, et près de 85 % des cas de CHC présentent aussi une cirrhose au moment du diagnostic. Lors d'une étude prospective chez des Chinois de Taiwan, le risque relatif de CHC chez les porteurs de l'HBsAg était environ 100 fois supérieur au risque observé chez les non-porteurs. On estime que le risque de décès par cirrhose et/ou CHC chez ces hommes, calculé sur toute la durée de la vie, est d'environ 40 %.

Les modèles animaux naturels constituent autant de preuves supplémentaires du rôle étiologique de l'HBV dans le CHC. En effet, au moins trois espèces d'animaux (marmottes d'Amérique, écureuils terrestres et canards Pékin) présentent des infections naturelles par des virus très analogues par leur structure à l'HBV. Ces virus, qui sont tous transmis par voie maternelle, sont associés à des carcinomes hépatocellulaires. De vastes études expérimentales sur les marmottes d'Amérique ont montré que pratiquement tous les animaux porteurs d'une infection chronique font un CHC. On observe également des taux élevés de cancer hépatique chez les écureuils terrestres porteurs d'infections chroniques. Bien que le mécanisme de l'oncogénicité du virus de l'hépatite B et des hépadnavirus animaux ne soit pas encore parfaitement connu, on trouve régulièrement des séquences intégrées du génome viral dans les tumeurs hépatiques.

3. LE VIRUS DE L'HEPATITE B ET SES MARQUEURS

3.1 LE VIRUS

Le virus de l'hépatite B ou HBV est une particule de 42 nm, initialement connue sous le nom de particule de Dane, contenant un ADN bicaténaire et appartenant à un groupe unique de virus désigné par l'appellation non officielle "HEPADNA". L'homme est le seul hôte naturel de ce virus, même si les chimpanzés et d'autres singes anthropoïdes peuvent être infectés. Le virus n'a jamais été cultivé in vitro, et sa détection se fait habituellement au moyen de marqueurs immunologiques.

L'infection par l'HBV peut être mise en évidence au moyen de cinq marqueurs immunologiques :

- antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg)
- anticorps dirigé contre l'antigène de surface (anti-HBs)
- anticorps dirigé contre l'antigène central (anti-HBc)
- antigène e (HBeAg)
- anticorps dirigé contre l'antigène e (anti-HBe).

3.2 ANTIGENE DE SURFACE DE L'HEPATITE B (HBsAg)

On trouve l'antigène de surface dans le sang sous forme de particules sphériques de 18 à 22 nm et sous des formes tubulaires. C'est le premier marqueur de l'HBV à avoir été identifié, et il a été nommé antigène Australia par Blumberg, qui l'a découvert en 1967 par diffusion en gel d'agarose. Actuellement, on le met généralement en évidence par hémagglutination passive (PHA), titrage radio-immunologique (RIA) ou ELISA.

L'HBsAg est sans aucun doute le plus important des marqueurs de l'hépatite B. Il s'agit de la protéine qui constitue l'enveloppe du virus et il est décelable chaque fois qu'il y a virémie, par exemple dans la phase précoce suivant l'infection (qu'il y ait ou non hépatite clinique aiguë) et dans le portage chronique. Un porteur est une personne dont le sérum est régulièrement positif pour l'HBsAg, la durée de la séropositivité retenue de façon arbitraire pour la définition étant de six mois ou plus.

Après une infection, la plupart des adultes présentent une période de virémie qui dure de quelques jours à quelques semaines, et qui s'accompagne ou non de maladie. Un portage prolongé se développe chez moins de 10 % des adultes infectés. Une fois installé, l'état de porteur peut persister pendant des années, et même pendant la vie entière.

3.3 ANTICORPS DIRIGE CONTRE L'ANTIGENE DE SURFACE (ANTI-HBs)

Si l'état de porteur disparaît, on observe généralement, au bout de quelques semaines à quelques mois, l'apparition d'anticorps anti-HBs, qui restent souvent décelables pendant toute la vie du sujet. Il arrive toutefois qu'à l'âge adulte quelques sujets éliminent leur anti-HBs et ne conservent que l'anti-HBc comme marqueur de l'infection passée. L'hépatopathie chronique due à l'HBV semble toutefois n'apparaître que chez les sujets porteurs chroniques de l'HBsAg.

Le vaccin anti-hépatite B est constitué d'HBsAg purifié et la réponse immunitaire qu'il suscite est constituée d'anti-HBs. La présence d'anti-HBs marque la réussite de la vaccination. Comme avec tous les vaccins classiques, il est peu probable que l'on doive recommander de procéder à une épreuve de sensibilité avant la vaccination.

3.4 ANTICORPS DIRIGE CONTRE L'ANTIGENE CENTRAL (ANTI-HBc)

L'HBcAg est présent dans le sérum des sujets chez lesquels le virus se réplique activement, mais il n'existe pas de nécessaire du commerce pour la mise en évidence de ce marqueur. Dès le début de la phase aiguë de l'infection, l'organisme produit des anticorps anti-HBc, qui persistent de nombreuses années (et peut-être même la vie entière), qu'il y ait ou non persistance de l'HBsAg. L'anti-HBc n'est pas un anticorps protecteur et semble ne jouer aucun rôle dans la régulation immunitaire ni dans l'immunopathogénie. Il est utile comme marqueur indirect de l'HBcAg. Le dépistage de l'anti-HBc peut être intéressant dans les programmes destinés aux enfants et aux adultes car il constitue le meilleur moyen de repérer les sujets sensibles à l'HBV en l'absence de vaccination. Ce dépistage n'est pas nécessaire si tous les sujets d'un groupe doivent être vaccinés et est sans objet dans les programmes de vaccination destinés aux nouveau-nés car la plupart des nourrissons possèdent des anticorps maternels. La vaccination anti-HBV ne suscite pas de réponse anti-HBc; la présence d'anti-HBc chez un sujet vacciné permet donc de penser qu'à un moment quelconque ce sujet a subi une infection active par le virus de l'hépatite B, mais cette distinction est sans importance dans le cas de programmes de vaccination destinés à l'ensemble de la population.

3.5 ANTIGENE e (HBeAg)

L'HBeAg ne se rencontre qu'en présence de l'HBsAg et constitue un marqueur de l'infectiosité du virus. Dans le cadre des programmes de vaccination, le dépistage de l'HBeAg n'est utile que s'il existe une politique de vaccination sélective tenant compte de la sérologie maternelle, consistant par exemple en l'administration d'immunoglobuline anti-hépatite B et/ou de vaccin aux nouveau-nés dont la mère est HBeAg-positif. Si le vaccin doit être administré à tous les nouveau-nés ou à tous les nouveau-nés de mères HBsAg-positives, le dépistage de l'HBeAg n'est pas nécessaire.

3.6 ANTICORPS DIRIGE CONTRE L'ANTIGENE e (ANTI-HBe)

Lorsque l'antigène e disparaît, il est habituellement remplacé par l'anti-HBe. Les porteurs de l'HBsAg qui sont également positifs pour l'anti-HBe sont beaucoup moins infectieux que ceux qui sont positifs pour l'HBeAg. Toutefois, il est très peu probable que le dépistage de l'anti-HBe puisse être utile dans un programme de vaccination quel qu'il soit.

4. EPIDEMIOLOGIE

4.1 GENERALITES

L'hépatite B constitue un problème mondial que l'on rencontre même dans les régions les plus reculées. L'homme est le seul réservoir de virus. L'origine du virus est inconnue et aucun animal sauvage ne présente d'infection naturelle, même s'il est possible d'infecter expérimentalement les chimpanzés et plusieurs autres singes anthropoïdes. Si l'on trouve l'HBV dans toutes les populations, la fréquence de l'infection et du portage présente de très nettes variations géographiques et ethniques (voir tableau 1).

Tableau 1. Distribution géographique des degrés de prévalence de l'HBsAg

Prévalence de l'HBsAg	< 2 %	2-10 %	> 10 %
	Faible	Moyenne	Elevée
Exemples de régions géographiques	Europe occidentale Amérique du Nord Australie Nouvelle-Zélande Amérique du Sud (en partie)	Europe orientale Europe méridionale Moyen-Orient Japon Amérique du Sud (en partie)	Chine Asie du Sud-Est Iles du Pacifique Afrique Amérique du Sud (en partie)

4.2 TRANSMISSION

4.2.1 Généralités

Il existe trois grands mécanismes de transmission de l'HBV :

- * de la mère à l'enfant au cours de la période périnatale
- * par voie parentérale
- * de personne à personne.

L'importance relative de chaque mode de transmission varie sensiblement d'une population à l'autre.

En raison de la virémie qui caractérise les infections chroniques par le virus de l'hépatite B, on s'est intéressé à la possibilité d'un rôle éventuel de vecteurs dans la transmission de l'HBV. On n'a jamais démontré l'existence d'une propagation biologique de l'HBV chez un arthropode, de sorte que la transmission par des vecteurs, si elle existe, doit être uniquement mécanique. D'après les études épidémiologiques réalisées dans diverses régions du monde, il ne semble pas que les vecteurs jouent un rôle important, si toutefois ils en jouent un, dans la transmission de l'hépatite B.

4.2.2 Transmission périnatale

La transmission de mère à enfant, quelquefois appelée transmission verticale, a lieu le plus souvent au moment de l'accouchement. Elle se produit à la faveur de petites lésions du placenta et peut être facilitée par le traumatisme associé à la parturition. Elle peut aussi être due à l'exposition du nouveau-né aux sécrétions maternelles lors du passage dans la filière génitale.

La transmission *in utero*, avant même l'accouchement, semble rare : seuls quelque 5 % des nourrissons à haut risque sont déjà infectés au moment de la naissance. La mère reste infectieuse après l'accouchement, mais les infections postnatales sont rares du fait que la plupart des nourrissons à haut risque ont déjà été infectés au moment de la naissance.

L'emploi de l'expression "transmission verticale", bien que largement répandu, est à déconseiller afin d'éviter toute confusion avec son sens initial, à savoir une transmission par voie germinale, ce qui n'est pas le cas avec l'HBV.

Les infections périnatales se contractent couramment à partir de femmes porteuses asymptomatiques qui ignorent leur état de porteur tant qu'elles n'ont pas subi un dépistage sanguin de l'HBsAg. Elles se produisent également dans les cas rares où la mère est atteinte d'une hépatite B aiguë en fin de grossesse ou peu après la naissance de l'enfant.

Quelle que soit la voie d'infection, le résultat chez le nourrisson est généralement une infection chronique asymptomatique par le virus de l'hépatite B, qui entraîne un état de porteur durant plusieurs années, et souvent la vie entière. La probabilité qu'une mère infectée infecte son enfant au cours de la période périnatale est directement liée au nombre de particules virales infectieuses qu'elle héberge.

Pour des raisons qui ne sont pas encore pleinement élucidées, la matière qui constitue l'enveloppe du virus (appelée HBsAg et élaborée dans le cytoplasme de l'hépatocyte), est souvent produite en quantités hors de proportion avec le constituant central de l'HBV (appelé HBcAg), lequel est produit dans le noyau de l'hépatocyte. C'est pourquoi on trouve souvent dans le sang des quantités d'HBsAg libre très largement supérieures à la quantité de particules virales entières.

En général, la quantité de particules infectieuses est plus grande au cours des infections aiguës et lors de la première phase chronique du portage, et est presque toujours plus grande chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes. Comme il n'existe pas d'épreuve simple de détection des particules entières d'HBV ou de l'HBcAg, l'infectiosité d'un porteur peut être évaluée approximativement soit par la présence d'HBeAg, situé dans le nucléoïde du virus ou à proximité de celui-ci, soit par le titre d'HBsAg.

Les mères porteuses du virus sont fortement infectieuses lorsqu'elles sont HBeAg-positives ou lorsqu'elles présentent des titres élevés d'HBsAg circulant. Les titres d'HBeAg et d'HBsAg sont tous deux de bons paramètres permettant de prévoir, parmi les mères positives pour l'HBsAg, lesquelles seront susceptibles d'infecter leur enfant, et peuvent être utilisés dans les programmes de vaccination si les ressources dont on dispose sont limitées et s'il n'est pas possible de vacciner tous les nouveau-nés, afin de déterminer quels sont les nouveau-nés qui bénéficieront le plus de la vaccination.

Après une incubation de deux à trois mois, un nourrisson infecté devient à son tour source de quantités importantes de matériel hautement infectieux et peut produire de très grandes quantités d'HBsAg.

4.2.3 Transmission parentérale

On sait déjà depuis plusieurs dizaines d'années que le virus de l'hépatite B peut être transmis par transfusion de sang ou de produits sanguins provenant de porteurs de l'HBV ou encore par des aiguilles ou autres instruments mal stérilisés. Le sang de certains porteurs contient de très grandes quantités de matériel infectieux et il n'est pas surprenant d'observer une transmission parentérale après stérilisation insuffisante du matériel d'inoculation. Il convient de noter que l'HBV est beaucoup plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et constitue un risque considérable dans les régions du monde où de nombreuses injections sont faites sans stérilisation préalable convenable du matériel. Deux études au moins ont montré l'existence d'une corrélation nette entre le nombre d'injections reçues par les enfants et la fréquence de l'infection par le virus de l'hépatite B. La scarification rituelle, le tatouage et l'usage illicite de drogues sont d'autres pratiques au cours desquelles la transmission de l'HBV peut se produire.

4.2.4 Transmission de personne à personne

La transmission de personne à personne souvent appelée "transmission horizontale" (bien que cette appellation soit déconseillée) des infections par le virus de l'hépatite B est fréquente dans de nombreuses régions du monde, mais on n'en connaît pas exactement le mécanisme. Le contact corporel étroit, avec échange de liquides organiques comme la salive, peut jouer un rôle important, mais qui n'a encore jamais été formellement démontré.

4.2.4.1 Enfants

Les infections à HBV chez les enfants dont la mère n'est pas positive pour l'HBsAg sont courantes dans de nombreuses régions du monde. Par exemple, en Asie, environ 50 % des infections à HBV surviennent chez des sujets dont la mère n'est pas HBsAg-positive. Certaines de ces infections peuvent être dues à une transmission parentérale mais une proportion importante d'entre elles sont probablement dues au contact interhumain, le plus souvent entre enfants, ceux-ci étant souvent plus infectieux que les adultes. Comme la salive est souvent HBsAg-positive (bien qu'à un titre très inférieur à celui mesuré dans le sang), et qu'aucun autre moyen de transmission n'est identifiable, il est permis de supposer que la salive est une source de propagation de l'HBV. Dans certaines régions, les adultes prémastiquent les aliments des nourrissons, pratique qui peut également constituer un mécanisme de transmission.

4.2.4.2 Adultes

Les adultes peuvent être infectés par les mêmes voies que les enfants. De plus, il existe une transmission sexuelle. La transmission de l'HBV entre partenaires sexuels se produit avec une fréquence et selon un mécanisme qui ne sont pas entièrement connus. La transmission peut se faire entre partenaires hétérosexuels ou homosexuels. Dans de nombreux pays occidentaux, on a observé un taux élevé d'infection par l'HBV chez les homosexuels masculins. On ne sait pas exactement si la transmission se fait par la salive, par le sang ou par les sécrétions génitales, qui contiennent tous des taux décelables d'HBsAg.

Dans les régions où les taux de partage sont très élevés, la plupart des sujets sont infectés avant d'atteindre leur maturité sexuelle, de sorte que la transmission sexuelle ne joue probablement qu'un rôle mineur. Toutefois, il n'existe que très peu d'études sur les partenaires sexuels des porteurs dans les régions où les infections à HBV ont une prévalence moyenne.

5. AGENTS IMMUNISANTS

5.1 VACCINS

Pratiquement à tous égards à l'exception du prix, les vaccins anti-hépatite B dont on dispose actuellement figurent parmi les meilleurs agents immunogènes que l'on n'ait jamais mis au point contre une maladie. Le prix actuel de ces vaccins est le seul obstacle à un programme mondial visant à combattre l'hépatite B, un des fléaux de l'humanité. Le vaccin anti-hépatite B sera très probablement le premier vaccin efficace contre un cancer des plus importants. De vastes efforts, largement répercutés par les médias, ont été réalisés pour améliorer les vaccins de première génération, dérivés du plasma de porteurs de l'HBV, mais actuellement la seule amélioration réellement importante à apporter à ces vaccins consisterait à en abaisser le prix d'achat. Les vaccins dont on dispose actuellement sont dépourvus d'effets secondaires notables. Il peut pratiquement être tenu pour certain que le prix final du vaccin anti-hépatite B sera inférieur à celui du vaccin le plus coûteux actuellement utilisé dans le cadre du PEV. On peut donc raisonnablement envisager dès maintenant les stratégies de vaccination contre l'hépatite B.

5.1.1 Types de vaccins

5.1.1.1 Vaccin dérivé de plasma humain - La première génération de vaccins anti-hépatite B consiste en HBsAg hautement purifié obtenu à partir du plasma de porteurs inactivé par une ou plusieurs méthodes permettant d'assurer que le vaccin ne contient aucun matériel vivant. La plupart des fabricants obtiennent une pureté d'au moins 95 % par deux étapes d'ultracentrifugation, qui constituent l'une des principales raisons du coût élevé de ce vaccin. On utilise également diverses méthodes d'inactivation, par exemple par le formol, par la chaleur, par la pepsine et par l'urée. La question de savoir dans quelle mesure l'inactivation modifie les propriétés immunogènes du vaccin a été largement débattue et est encore sans réponse. Quoi qu'il en soit, même les méthodes les plus rigoureuses d'inactivation donnent des vaccins efficaces. Il faut noter que seuls les vaccins dérivés de plasma peuvent justifier d'une aussi vaste expérience. Plus de 30 millions de doses de vaccin anti-hépatite B dérivé de plasma humain ont été distribuées dans le monde, et le vaccin est maintenant produit par plus d'une dizaine de fabricants. L'emploi de ces vaccins n'a donné lieu à aucun problème grave et ce qu'on sait de la durée de la protection provient essentiellement de l'expérience acquise avec ce type même de vaccins.

5.1.1.2 Vaccins obtenus par des techniques de génie génétique - Les vaccins obtenus par génie génétique (vaccins recombinants) consistent en HBsAg purifié et sont théoriquement de composition identique à celle des vaccins de première génération. Les deux vaccins recombinants actuellement disponibles (Merck et SKF-RIT) sont obtenus à partir de levure ordinaire. Plusieurs fabricants travaillent actuellement à la mise au point de vaccins recombinants préparés en lignées cellulaires de mammifères, qui ont l'avantage de produire de grandes quantités d'HBsAg dans le surnageant, d'où il est plus facile à recueillir. L'HBsAg produit par des levures ne peut être récupéré qu'après avoir lysé les cellules. Comme les vaccins recombinants sont plus coûteux que les vaccins dérivés de plasma, ils paraissent ne présenter aucun avantage sur ceux-ci, auxquels ils sont par ailleurs équivalents.

5.1.1.3 Vaccins polypeptidiques - Les vaccins polypeptidiques n'en sont encore qu'au stade expérimental et leur faisabilité est encore à démontrer. Leur principal intérêt est qu'ils pourraient théoriquement être fabriqués en très grandes quantités à un coût très faible.

5.1.2 Innocuité

Aucun des vaccins mis sur le marché n'a donné lieu à des effets secondaires importants ou à des problèmes graves. La crainte que d'autres virus présents chez le donneur, par exemple le VIH, puissent survivre au processus d'inactivation n'est étayée par aucune donnée, et un suivi attentif de milliers de receveurs des vaccins dérivés de plasma n'a montré aucune augmentation du risque de SIDA après vaccination contre l'hépatite B. On possède maintenant une expérience considérable du vaccin dérivé de plasma et il semble

probable qu'il s'agit de l'un des vaccins les plus sûrs jamais mis au point. On s'est inquiété de la nocivité éventuelle de résidus des matériels biologiques d'origine (constituants protéiques normaux du plasma humain dans les vaccins dérivés de plasma ou protéines de levure dans les vaccins recombinants préparés à partir de levures), mais aucune donnée ne permet de confirmer l'existence d'un tel risque.

5.1.3 Immunogénicité

5.1.3.1 Généralités - Les préparations aqueuses purifiées d'HBsAg sont à elles seules peu immunogènes, mais on obtient une excellente immunogénicité en les adsorbant sur un adjuvant, par exemple l'alun, qui est utilisé par tous les fabricants actuels de vaccins dérivés de plasma et de vaccins recombinants. L'alun est à l'origine de la légère fièvre et/ou de la douleur au point d'injection que l'on observe chez environ 5 % des sujets vaccinés.

La congélation inactive le vaccin car elle le dissocie de son adjuvant.

5.1.3.2 Influence de facteurs liés à l'hôte - L'état immunitaire de l'hôte est le déterminant majeur de l'aptitude à produire une réponse au vaccin anti-hépatite B. Les sujets atteints de maladies immunitaires ou recevant un traitement qui affaiblit le système immunitaire (par exemple une chimiothérapie anticancéreuse ou des stéroïdes) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets en bonne santé.

Les nourrissons et les enfants en bonne santé de toutes races et groupes ethniques répondent extrêmement bien au vaccin anti-hépatite B. A tous les âges, les sujets de sexe féminin répondent légèrement mieux que les sujets de sexe masculin, mais la différence n'est pas suffisamment importante pour justifier une différenciation de la politique vaccinale selon le sexe. La réponse immunitaire diminue progressivement avec l'âge pour des raisons encore mal connues. L'effet de la malnutrition sur la réponse au vaccin anti-hépatite B n'a pas été étudié.

5.1.3.3 Non-répondeurs - Presque tous les nourrissons en bonne santé, y compris les nouveau-nés, produisent une bonne réponse immunitaire au vaccin anti-hépatite B. Avec l'âge, l'intensité de cette réponse diminue. Des injections répétées, notamment avec des doses plus fortes, peuvent entraîner une séroconversion chez certains des sujets non répondeurs.

5.1.4 Efficacité

5.1.4.1 Généralités - L'objectif de tout programme de vaccination contre l'hépatite B doit être principalement la prévention du portage de l'HBsAg, qui conduit à l'apparition d'hépatopathies chroniques, dont le carcinome hépatocellulaire. Les sujets infectés par l'HBV mais qui ne deviennent pas porteurs de l'HBsAg courent vraisemblablement peu de risques de contracter une hépatopathie chronique. Dans de nombreux essais contrôlés randomisés correctement conçus, il a été démontré que le vaccin anti-hépatite B procure une excellente protection contre l'infection.

5.1.4.2 Adultes - Dans de nombreuses études sur l'adulte sain, il a été démontré que le vaccin protège contre l'infection et contre les manifestations cliniques aiguës de l'hépatite B. Les échecs étaient limités aux sujets déjà infectés et qui se trouvaient en phase d'incubation au moment de la vaccination, et à une petite proportion de sujets non répondeurs. Les adultes vaccinés ne devenaient pas porteurs de l'HBsAg (mais le portage de l'HBsAg constitue une issue rare de l'infection après l'enfance, sauf chez les sujets immunodéprimés). Les sujets soumis à une dialyse rénale n'ont pas été protégés par le vaccin dans une étude, mais ils l'étaient dans d'autres.

5.1.4.3 Nourrissons et enfants - Fait important, le vaccin anti-hépatite B induit une excellente protection chez les nourrissons et les enfants. Ces derniers présentent une meilleure réponse immunitaire que les adultes et les nourrissons. Quant aux nouveau-nés, ils répondent aussi bien à la vaccination que les enfants plus âgés.

L'objectif de la vaccination anti-hépatite B est de protéger contre le portage de l'HBsAg, car les hépatopathiques chroniques, y compris le carcinome hépatocellulaire, ne surviennent que chez les porteurs chroniques. De plus, l'hépatite B aiguë ne frappe que rarement les nourrissons.

5.1.4.4 L'immunogénicité comme indicateur de l'efficacité - Chez les nourrissons, les enfants et les adultes, la protection totale est assurée lorsque les anticorps anti-HBs sont présents en quantités décelables. Il est donc possible d'évaluer l'efficacité du vaccin par la réponse en anti-HBs.

5.1.4.5 Durée de la protection - Comme pour tout bon vaccin, c'est une des dernières questions auxquelles on pourra apporter une réponse. Comme prévu, les titres d'anti-HBs baissent après avoir atteint un maximum à la suite de chaque injection. Après la dernière dose du schéma vaccinal classique (qui correspond à la troisième dose pour le vaccin Merck et à la quatrième dose pour le vaccin Pasteur), les titres d'anti-HBs diminuent jusqu'à atteindre théoriquement zéro au bout de cinq ou six ans, ce qui incite certains à penser qu'un rappel serait souhaitable vers le moment de l'entrée à l'école. Il existe toutefois une variation individuelle considérable dans la diminution des titres d'anti-HBs et on n'a pas encore suivi suffisamment de sujets, notamment des nourrissons et des enfants, pour pouvoir répondre convenablement à cette question.

5.1.4.6 Efficacité contre l'hépatite chronique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire - Le vaccin n'a pas encore été utilisé pendant suffisamment longtemps pour montrer son efficacité à long terme en ce qui concerne la prévention de l'hépatite chronique, de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. Une étude en ce sens est actuellement réalisée en Gambie et devrait donner ses résultats dans 30 à 40 ans. Les chercheurs sont toutefois d'ores et déjà convaincus que l'aptitude manifeste du vaccin anti-hépatite B à prévenir le portage de l'HBsAg, qui est à l'origine des hépatopathies chroniques induites par le virus, justifie pleinement les programmes de vaccination.

5.1.5 Fabricants

Les vaccins dérivés de plasma sont fabriqués et commercialisés dans plusieurs pays, dont la France (Pasteur), les Etats-Unis d'Amérique (Merck), les Pays-Bas (Croix-Rouge), le Japon (Croix-Verte et Kitasato), et la Corée du Sud (Croix-Verte). (N.B. : La Croix-Verte japonaise et la Croix-Verte coréenne sont différentes.) Plusieurs autres vaccins dérivés de plasma ont également été mis au point, l'un par les NIH des Etats-Unis d'Amérique et d'autres par plusieurs établissements en Chine. Les vaccins les plus anciens et les plus largement utilisés encore à l'heure actuelle sont les vaccins Pasteur et Merck. On possède moins d'expérience avec les nouveaux vaccins recombinants fabriqués par plusieurs firmes. Les vaccins préparés sur levures par des techniques de génie génétique sont actuellement commercialisés par Merck et par SKF. Des essais pratiques sont en cours avec des vaccins recombinants produits par d'autres fabricants.

5.1.6 Expédition et conditions de stockage

Les vaccins anti-hépatite B sont des protéines purifiées dérivées de la surface du virus et associées à un adjuvant. Ils sont moyennement stables à température ambiante, mais il est probablement nécessaire de recourir à une chaîne du froid. A 2-8°C, les vaccins semblent stables pendant de nombreuses années; la limite supérieure de la durée de stockage n'a pas encore été déterminée. Une inactivation peut se produire si la température ambiante est élevée et en cas de congélation. La stabilité des vaccins à température élevée est actuellement à l'étude. De même que le DTC, le vaccin anti-hépatite B ne doit pas être congelé, la congélation entraînant une dissociation du vaccin et de son adjuvant. Comme de plus la congélation n'entraîne au maximum qu'une très faible modification visible, il doit être de règle de joindre des indicateurs de congélation à toute expédition de vaccin. Pour toutes les manipulations pratiques, le vaccin anti-hépatite B doit faire l'objet des mêmes précautions que le vaccin DTC.

Tableau 2. Fabricants de vaccins anti-HBV

Etablissement	Pays	Vaccin dérivé de plasma		Vaccin recombinant	
		Homologué	Essais sur l'homme	Homologué	Essais sur l'homme
Merck	Etats-Unis d'Amérique	Oui	Oui	Oui	Oui
Pasteur	France	Oui	Oui	Non	?
Kitasato ¹	Japon	Oui	Oui	Non	?
Croix-Verte ¹	Japon	Oui	Oui	Non	?
Life Guard ¹	Taiwan	Oui	Oui	Non	Non
Croix-Verte ²	République de Corée	Oui	Oui	Non	-
Cheil Sugar	République de Corée	Oui	Oui	-	-
4 firmes ²	Chine	Oui	Oui	-	-
SKF-RIT	Belgique	-	-	Oui	Oui

¹ Procédé identique ou presque identique au procédé Pasteur.
² Procédé identique ou presque identique au procédé Merck.

5.1.7 Dose et schéma vaccinal

L'administration rapprochée de fortes doses de vaccin induit une réponse en anticorps plus rapide et plus intense. Lors des premières études, on utilisait des schémas comportant des quantités de vaccins atteignant 40 µg par dose. Toutefois, en raison du coût élevé du vaccin, on s'est efforcé de déterminer la dose la plus faible donnant une réponse acceptable.

L'unanimité n'a pas encore été faite quant au meilleur schéma vaccinal. Pasteur Vaccins a mis au point un schéma en quatre doses tandis que Merck et un grand nombre d'autres fabricants ont adopté un schéma en trois doses. Le vaccin Merck de première génération (dérivé de plasma) a été homologué aux Etats-Unis d'Amérique pour administration à l'adulte à raison de 20 µg par dose et au nourrisson à raison de 10 µg par dose, en trois doses injectées aux temps 0, 1 et 6 mois.

Toutes les études réalisées chez l'animal et chez l'homme avec les vaccins anti-hépatite B soulignent la nécessité d'au moins trois doses pour obtenir des taux d'anticorps suffisamment élevés pour assurer une protection de durée convenable.

La troisième dose est nécessaire pour :

- Susciter les forts taux de conversion souhaités, notamment chez les sujets âgés.
- Obtenir des titres suffisamment élevés pour assurer une protection durable.
- Susciter une mémoire immunitaire suffisamment prolongée.

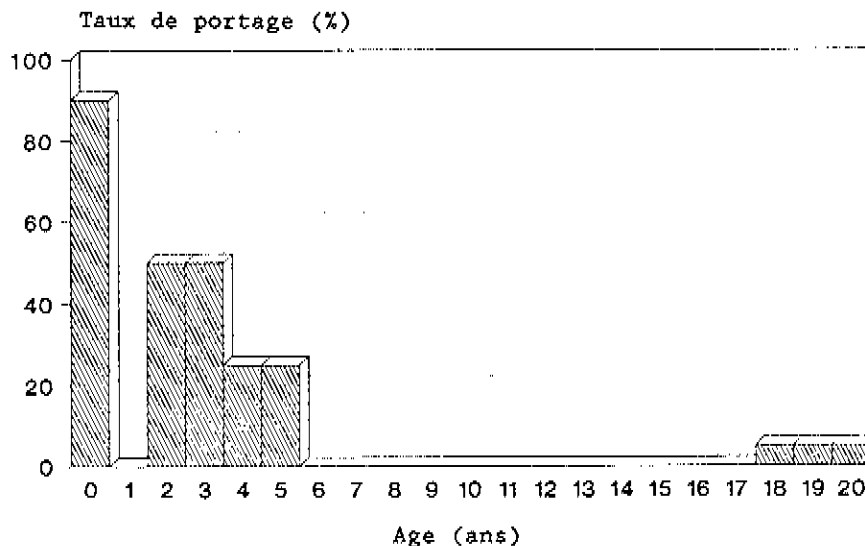
L'efficacité de schémas à une ou deux doses contre la transmission périnatale de l'hépatite B n'a pas été étudiée. Il est toutefois probable qu'une ou deux doses de vaccin empêcheront la transmission périnatale aussi bien que trois doses mais seront insuffisantes pour offrir une protection prolongée. Il est possible que parmi les nourrissons n'ayant reçu que deux doses nombreux sont ceux qui bénéficieraient d'une protection initiale mais qui seraient infectés par la suite par leur mères, leurs frères et soeurs ou leurs compagnons de jeu.

Deux aspects de l'immunologie de l'infection par le virus de l'hépatite B doivent être envisagés :

* Le risque d'évolution vers le portage chronique diminue rapidement avec l'âge (voir figure 1). L'intérêt de la vaccination diminue donc régulièrement à mesure que l'enfant grandit et qu'il court un risque de plus en plus faible de devenir porteur s'il est infecté. L'âge auquel le risque de devenir porteur atteint sa valeur minimale n'a pas été établi.

* Même la baisse du titre d'anticorps jusqu'à un point où ils ne sont plus décelables ne signifie pas nécessairement la perte totale de la protection, car la longue durée d'incubation de l'HBV laisse à l'hôte davantage de temps pour élaborer une réponse immunitaire secondaire que dans le cas des autres infections virales. Il ne semble pas qu'une quatrième dose soit nécessaire, mais ce point doit être confirmé par des études complémentaires.

Figure 1. Taux de portage après infection par l'HBV, selon l'âge au moment de l'infection



5.1.8 Administration

Tous les vaccins anti-hépatite B sont conçus pour l'inoculation intramusculaire depuis qu'on a démontré que l'administration sous-cutanée donne une plus faible réponse immunitaire. Des données récentes ont montré que chez l'adulte, la réponse immunitaire est meilleure après administration dans le deltoïde qu'après administration dans la fesse. On pense que cet effet pourrait être dû à l'épaisseur de la couche de tissu adipeux, pouvant dans certains cas empêcher l'injection d'être totalement intramusculaire. Chez la plupart des nourrissons, et surtout des nouveau-nés, le deltoïde est trop petit pour permettre l'injection, et on pratique la quasi-totalité des injections intramusculaires, dont celle du vaccin anti-hépatite B, sur le devant de la cuisse.

Plusieurs études destinées à évaluer l'immunogénicité des vaccins anti-hépatite B adjuvés destinés à la voie intramusculaire ont été réalisées. Les études portant à la fois sur le vaccin Pasteur et sur le vaccin Merck avec des doses de 0,1 ml administrées par voie intradermique avec une aiguille à tuberculine ont donné d'excellentes réponses immunitaires, sans les réactions locales sévères qui avaient été parfois prévues. L'érythème cutané est fréquent mais rarement d'une gravité préoccupante. La voie intradermique présente un grand intérêt car elle pourrait entraîner une diminution sensible des coûts, du fait qu'elle n'exige qu'environ 10 % de la quantité de vaccin nécessaire pour obtenir la même réponse en anticorps à partir d'une injection intramusculaire. Son inconvénient réside dans le risque d'injection intramusculaire ou sous-cutanée par inadvertance, lesquelles seraient inefficaces et laisseraient l'enfant dépourvu de protection. Jusqu'à plus ample informé, il est recommandé de s'en tenir à l'injection intramusculaire d'une dose complète.

5.1.9 Administration simultanée du vaccin anti-hépatite B et d'autres vaccins

Deux études sur l'administration simultanée, en différents points, du vaccin anti-hépatite B et d'autres vaccins du PEV ont été réalisées et toutes deux montrent que le vaccin anti-hépatite B n'a aucune influence, positive ou négative, sur l'effet immunogène du BCG, du DTC, du VPO ou du vaccin antirougeoleux. De même, aucun de ces vaccins n'a d'effet sur la réponse au vaccin anti-hépatite B.

5.1.10 Administration conjointe du vaccin anti-hépatite B et du DTC

On prévoit d'étudier une association DTC-vaccin anti-hépatite B. Comme les quatre agents immunisants en cause sont des protéines adjuvées qui se manipulent de façon analogue, il est prévisible qu'une telle association doit être réalisable et ne doit nuire à l'efficacité immunisante d'aucun des constituants.

Une question plus grave est de savoir s'il est possible d'abaisser l'âge d'administration de la première injection de DTC de façon à la faire coïncider avec la première injection de vaccin anti-hépatite B, qui doit être faite dès que possible après la naissance. Le PEV prône déjà l'administration du DTC dès l'âge de six semaines, et des études sont en cours afin de déterminer l'innocuité et l'immunogénicité du DTC chez les nouveau-nés.

5.2 IMMUNOGLOBULINE ANTI-HEPATITE B (HBIG)

5.2.1 Origine

L'immunoglobuline anti-hépatite B est une immunoglobuline humaine préparée par fractionnement selon la méthode de Cohn, à partir de plasma humain groupé, en utilisant exactement les mêmes procédés que pour préparer l'immunoglobuline ordinaire. L'HBIG ne se distingue donc de l'immunoglobuline simple que par le fait que le plasma d'origine provient de sujets ayant un titre élevé d'anti-HBs. A l'origine, la totalité de l'HBIG provenait de sujets qui, après une infection naturelle par l'HBV, avaient guéri sans devenir porteurs de l'HBsAg. En fait, une simple infection par l'HBV n'entraîne que très rarement les titres d'anti-HBs très élevés nécessaires pour la préparation de l'HBIG. Par conséquent, chez la plupart des donneurs d'HBIG, les titres d'anti-HBs doivent être renforcés par administration du nouveau vaccin.

Outre l'anti-HBs, l'HBIG contient d'autres anticorps provenant du groupe de plasmas, par exemple des anticorps anti-HBc et anti-hépatite A (anti-HAV). On a également trouvé dans quelques lots d'HBIG des anticorps anti-VIH, mais rien ne montre que le VIH lui-même ait pu être transmis par l'HBIG. La méthode de fractionnement de Cohn inactive probablement les rétrovirus. Il se peut également que l'apparition d'anti-VIH chez les receveurs d'HBIG soit une réponse au VIH inactivé présent dans l'immunoglobuline.

5.2.2 Emploi dans la prévention de la transmission périnatale

Bien qu'on ait recommandé la prophylaxie passive dans plusieurs cas d'exposition, l'intérêt principal de l'HBIG réside dans la prévention de la transmission périnatale de l'HBV. Certaines mères sont beaucoup plus infectieuses que d'autres, et peuvent être identifiées par dépistage de l'HBeAg. Quelque 90 % des mères porteuses de l'HBsAg et positives pour l'HBeAg infectent leur nourrisson, généralement pendant l'accouchement et la délivrance. En revanche, moins de 5 % des mères HBeAg-négatives infectent leur nourrisson.

5.2.3 Calendrier et posologie

Les nouveau-nés répondent généralement au vaccin anti-hépatite B par une vigoureuse réponse en anticorps, mais celle-ci n'intervient pas toujours suffisamment tôt pour protéger contre la transmission périnatale. Une injection intramusculaire d'HBIG immédiatement après la naissance confèrera aux nouveau-nés une protection temporaire jusqu'à ce que la réponse immunitaire au vaccin soit suffisante. Il importe particulièrement de noter que l'immunisation passive a non seulement l'avantage de donner la protection précoce nécessaire, mais est en outre dépourvue d'effet inhibiteur sur l'immunisation active résultant de la vaccination. Pour être efficace, l'HBIG doit être administrée peu après la naissance. Si on attend plus de 48 heures, elle perd tout son intérêt. Ce point très important constitue un obstacle majeur à l'emploi d'HBIG dans bien des régions du monde.

On a déterminé par une méthode empirique que la protection optimale pouvait être obtenue avec une dose de 0,5 ml d'HBIG, contenant au moins 300 mUI et administrée dans les quelques heures suivant la naissance. Il faut simplement attendre d'avoir pratiqué toutes les opérations accompagnant la délivrance elle-même et d'avoir convenablement lavé le bébé de façon à éviter de transmettre, en injectant l'HBIG, du matériel infectieux pouvant se trouver dans les sécrétions maternelles. Après avoir injecté l'immunoglobuline, on pratique la vaccination anti-hépatite B à n'importe quel moment dans les quelques semaines qui suivent. Du point de vue immunologique, il n'y a aucun avantage à retarder l'administration du vaccin et comme, de plus, on observe des variations individuelles du délai nécessaire à l'instauration d'une réponse immunitaire efficace et de la vitesse d'élimination des anticorps passifs, la vaccination doit être entreprise dès la première semaine de la vie. Toutefois, dans certains cas il peut être prudent, dans certains contextes culturels, d'attendre la fin de la première semaine avant d'administrer la première dose car la mort prématurée d'un nourrisson pourrait être attribuée à tort à l'administration du vaccin.

6. PROGRAMMES DE VACCINATION

6.1 OBJECTIFS

La prévention de l'hépatite chronique, de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire par la prévention de l'apparition de l'état de porteur chronique de l'HBV constitue l'objectif primordial de tout programme de vaccination contre l'hépatite B. Les manifestations chroniques de l'infection par l'HBV sont associées uniquement au portage prolongé et non à d'autres paramètres sérologiques témoignant d'une infection passée par l'HBV (par exemple la présence d'anti-HBs et/ou d'anti-HBc en l'absence d'HBsAg).

La prévention de l'hépatite clinique aiguë due à une infection par le virus de l'hépatite B n'a qu'un intérêt secondaire car ces manifestations aiguës sont relativement rares.

La prévention de l'infection elle-même n'a que peu d'intérêt car les infections qui ne conduisent pas à l'état de porteur sont rarement significatives sur le plan clinique comme sur le plan de la santé publique.

Les programmes de prévention de l'hépatite B doivent donc être axés sur les nourrissons et les jeunes enfants, qui courent le plus grand risque de devenir porteurs. Si l'on dispose des ressources suffisantes et si l'on a identifié des populations adultes à haut risque, on peut envisager de vacciner les adultes appartenant à certains groupes à haut risque.

On s'est souvent demandé s'il serait intéressant de vacciner les mères. Cela ne présente qu'un intérêt limité car, si la mère est déjà porteuse, ni l'HBIG ni le vaccin ne peuvent modifier l'état de porteur ou l'infectiosité. Si la mère n'est pas porteuse, la vaccination pourra stimuler la production d'anticorps ou une réponse de type rappel qui sera évidemment bénéfique et qui ne doit pas être à rejeter si on dispose des ressources suffisantes, mais il est peu probable qu'il s'agisse là d'un moyen important de réduire les infections par le virus de l'hépatite B.

6.2 ESTIMATION DU DEGRE DE RISQUE

6.2.1 Critères applicables à tout programme

Tout pays envisageant de se lancer dans un programme de vaccination comportant la vaccination anti-hépatite B doit déterminer quel est le degré de risque sur son territoire avant d'engager d'importantes ressources.

Les principaux critères pour l'adoption d'un programme de vaccination anti-hépatite B dans une région ou un pays donnés seront :

- la fréquence du portage de l'HBV dans la population,
- la proportion de porteurs imputable à une transmission périnatale,
- le taux de mortalité par maladie hépatique imputable à l'infection chronique par l'HBV, lorsque ce taux peut être calculé.

Le taux de portage indique l'ampleur du problème de l'hépatite B et sert à déterminer les ressources qui devront être attribuées à la lutte contre cette infection. La proportion de porteurs qui peut être attribuée à la transmission périnatale déterminera dans quelle mesure le programme de vaccination devra être axé sur les nouveau-nés. Cette vaccination ne pose aucun problème de sécurité de sorte que seuls le coût et la possibilité d'atteindre les populations cibles peuvent limiter un programme théoriquement idéal. En ce qui concerne les coûts, il faut savoir que le prix du vaccin baissera très certainement au cours des prochaines années et que les pays pourront devoir réajuster leurs stratégies de vaccination en conséquence.

6.2.2 Etudes de séroprévalence

Les données scientifiques les plus utiles pour estimer le risque pour les nourrissons sont celles que fournit une enquête sérologique effectuée sur les femmes en âge de procréer. Si les ressources le permettent, cette enquête peut être étendue aux nourrissons et aux enfants jusqu'à l'âge adulte. Ces derniers chiffres indiqueront quel pourcentage de porteurs résulte d'une infection dans la première enfance et quelle est la proportion due aux autres voies de transmission.

Toute division entre populations à haut risque et à faible risque doit être, au moins dans une certaine mesure, arbitraire. Toutefois, d'après ce qu'on sait de l'épidémiologie de l'HBV (voir tableau 1), il est possible d'essayer de classer les régions de prévalence de l'HBsAg d'après les données des enquêtes sérologiques.

- Une prévalence ELEVÉE, supérieure à 10 %, montre qu'il existe un problème grave et que la mise en œuvre immédiate d'un programme destiné aux nouveau-nés est justifiée.

- Une prévalence MOYENNE, de 2 à 10 %, montre que le degré de risque est moyen. Il devrait être possible d'identifier des sous-groupes de population qui sont soumis à un risque plus élevé. De même, certaines régions du pays peuvent être à haut risque. En général, le groupe à moyen risque a lui aussi besoin d'un programme de vaccination destiné aux nouveau-nés.

- Une prévalence FAIBLE, inférieure à 2 %, indique généralement que le degré de risque n'est pas assez important pour justifier un programme de vaccination de masse. Toutefois, il pourrait être nécessaire de proposer la vaccination à de petits sous-groupes au sein de la population (par exemple les immigrants en provenance de pays à haut risque).

6.2.3 Mesure systématique des marqueurs maternels

Lorsque la séroprévalence est élevée ou moyenne, il est peu probable qu'il soit nécessaire de mesurer les marqueurs chez toutes les femmes enceintes. On peut supposer en effet que tous les nouveau-nés sont à risque, voire même qu'ils seront tous nécessairement infectés.

Dans les régions de faible prévalence, il peut être utile de dépister toutes les femmes enceintes afin de rechercher celles pour lesquelles il existe un risque de transmission périnatale. Toutefois, si le dépistage est coûteux, il peut être plus avantageux de consacrer l'ensemble des ressources disponibles à la vaccination des nourrissons, en renonçant à tout dépistage.

6.3 STRATEGIES

6.3.1 Généralités

La stratégie la plus efficace variera d'un pays à l'autre en fonction de l'épidémiologie de l'infection à HBV. Son choix sera également influencé par les ressources disponibles. Toutefois, dans tous les cas, la toute première priorité devra être donnée à la vaccination des nourrissons.

6.3.2 Stratégie visant à réduire la transmission périnatale et le taux de portage

6.3.2.1 Infections intra-utérines non évitables

A eux deux, l'HBIG et le vaccin protègent la quasi-totalité des nourrissons à haut risque contre l'apparition de l'état de porteur. Toutefois, une petite proportion (5 %) de nourrissons ne peuvent être protégés; ce sont ceux qui sont infectés *in utero* et ont déjà une infection patente à la naissance. Ces nourrissons peuvent être identifiés, bien qu'il n'y ait aucune raison pratique de le faire, par leur titre élevé d'HBsAg dans le sang circulant; l'analyse du sang du cordon donne des résultats peu fiables et doit être déconseillée. Toutefois, ni l'administration d'immunoglobuline ni la vaccination de nourrissons infectés n'a d'effet nocif de type maladie des complexes immuns. L'HBsAg est produit en telle quantité chez les sujets infectés qu'il reste décelable même après l'administration d'HBIG.

6.3.2.2 Stratégies visant à réduire le taux de portage

La figure 2 présente l'effet de cinq stratégies visant à réduire le taux de portage chez les nourrissons de mères HBcAg-positives.

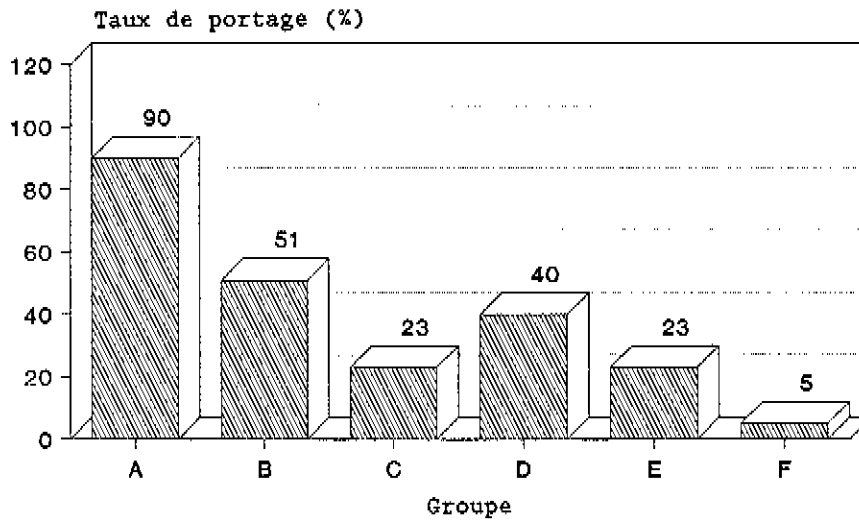
6.3.3 Vaccination sélective

Au cours des premiers jours de la vie, le vaccin peut être administré préférentiellement à tous les nourrissons nés de MÈRES HBsAg-POSITIVES. De plus, l'HBIG peut être administrée aux nourrissons dont les mères sont hautement infectieuses (HBcAg-positives et/ou présentant un titre élevé d'HBsAg).

La vaccination sélective des nourrissons et des enfants A HAUT RISQUE est souhaitable si un nombre important de cas de transmission non périnatale sont observés.

La vaccination sélective de groupes D'ADULTES à haut risque peut être indiquée.

Figure 2. Effet de 5 stratégies visant à réduire le taux de portage



Description des groupes	
A = Pas de prophylaxie	
B = HBIG (1 dose à la naissance)	- Pas de vaccin
C = HBIG (3 doses : à la naissance, à 3 mois, à 6 mois)	- Pas de vaccin
D = Vaccin anti-hépatite B (3 doses, la première à un mois)	- Pas d'HBIG
E = Vaccin anti-hépatite B (3 doses, la première à une semaine)	- Pas d'HBIG
F = HBIG (1 dose à la naissance) ET 3 doses de vaccin anti-hépatite B	

6.3.4 Vaccination de masse

Connaissant la contribution de la transmission maternelle pendant la période périnatale au taux global de portage dans la région (voir tableau 1), il sera plus facile de choisir de vacciner certains groupes ou l'ensemble des nourrissons.

6.4 Expérience de certains pays

A Taiwan, le taux de portage dans la population générale est d'environ 20 %, dont 40 à 50 % sont imputables à la transmission périnatale. En 1984, un programme échelonné, à l'échelle du pays, a été lancé. Au cours des deux premières années, toutes les femmes enceintes fréquentant les centres de consultation prénatale, auxquels il est largement fait recours, ont subi un dépistage de l'HBsAg. Si ce dépistage était positif, on procédait également à une mesure du titre d'HBsAg et/ou d'HBeAg. Tous les nouveau-nés de mères HBsAg-positives ont reçu le vaccin anti-hépatite B peu après la naissance et si la mère était fortement infectieuse, le nouveau-né recevait également de l'HBIG dans les 24 heures suivant la naissance. La première année, on a pu atteindre 77 % de la population cible. En juillet 1986, le programme a été élargi de façon à assurer une vaccination anti-hépatite B à tous les nouveau-nés. Au cours des prochaines années, la vaccination contre l'hépatite B sera proposée aux enfants nés avant juillet 1984, en commençant par les plus jeunes, jusqu'à ce qu'une couverture complète soit réalisée.

Aux Etats-Unis d'Amérique, où chaque Département d'Etat de la Santé élabore sa propre politique, la Californie a mis au point un programme qui suit les mêmes grandes lignes qu'à Taiwan mais est aussi axé sur le grand nombre d'Asiatiques qui résident dans cet Etat et chez lesquels on sait que le risque de transmission périnatale est élevé. Le dépistage de l'HBsAg est pratiqué chez les femmes asiatiques qui fréquentent les consultations prénatales et en cas de test positif, on mesure les taux d'HBsAg et d'HBeAg. Les nourrissons de toutes les mères porteuses du virus reçoivent le vaccin. Si la mère est également positive pour l'HBeAg, le nourrisson reçoit en outre de l'HBIG.

La République fédérale d'Allemagne possède un programme financé par l'Etat de dépistage de toutes les femmes enceintes avec administration d'HBIG et de vaccin anti-hépatite B aux nourrissons des mères HBsAg-positives. Dans ce pays, la vaccination contre l'hépatite B est assurée gratuitement à toutes les personnes sensibles qui s'engagent dans une profession médicale ou paramédicale.

7. RECOMMANDATIONS

• L'infection chronique par le virus de l'hépatite B est très courante dans les pays en développement. Elle est à l'origine du carcinome hépatocellulaire, l'un des dix cancers les plus fréquents dans le monde. Le vaccin anti-hépatite B, sûr et efficace, empêche l'infection. Utilisé dès la première enfance, il peut réduire de plus de 75 % les taux de portage chronique.

• Les programmes de vaccination contre l'hépatite B doivent être envisagés dans tous les groupes de population ayant un taux de portage chronique du virus de l'hépatite B supérieur à 2 %; ils deviennent une des premières priorités de santé publique pour les populations dans lesquelles le taux de portage dépasse 10 %.

• Dans les pays où le taux de portage chronique de l'hépatite B dépasse 2 %, la vaccination anti-hépatite B doit être adoptée dans le cadre des programmes actuels de vaccination de l'enfant, dès que les ressources disponibles le permettent. Toutefois, on n'encouragera pas les efforts visant à utiliser ce vaccin selon des modalités qui ne renforceraient pas les programmes actuels.

• Le calendrier vaccinal spécifique adopté dans les programmes nationaux doit être adapté aux conditions régnant dans le pays, compte tenu de l'âge habituel auquel l'infection est contractée et des possibilités du système de soins de santé. L'objectif de la vaccination

est de prévenir le portage chronique du virus de l'hépatite B. Les calendriers de vaccination nationaux doivent être établis de façon que l'emploi du vaccin anti-hépatite B ne nécessite pas d'autres contacts avec le système de soins de santé que ceux déjà nécessaires pour les vaccins déjà inclus dans les programmes nationaux de vaccination de l'enfant.

- On recommande au minimum trois doses de vaccin anti-hépatite B, administrées par voie intramusculaire. Il est recommandé de pratiquer la première injection dès la naissance ou dès que possible après la naissance. La vaccination précoce est une toute première priorité dans les pays où la transmission périnatale est fréquente. La deuxième dose doit être administrée 4 à 12 semaines après la première, à un moment qui coïncidera avec les autres vaccinations de l'enfant. La troisième dose peut être administrée 2 à 12 mois après la deuxième, encore une fois à un moment qui coïncidera avec les autres vaccinations. A l'heure actuelle, on estime que l'administration de doses supplémentaires n'est pas une priorité.

- Si l'immunoglobuline anti-hépatite B est efficace pour compléter le vaccin dans la prévention de l'infection périnatale, son coût élevé et la nécessité de l'administrer dans les heures suivant la naissance en empêcheront l'usage dans la plupart des pays en développement.

APPENDICE A

Définitions et abréviations

HBV	Virus de l'hépatite B
HBIG	Immunoglobuline anti-hépatite B
HBsAg	Antigène de surface de l'hépatite B
HBcAg	Antigène central de l'hépatite B
HBeAg	Antigène e de l'hépatite B
Anti-HBs	Anticorps dirigé contre l'antigène de surface de l'hépatite B
Anti-HBc	Anticorps dirigé contre l'antigène central de l'hépatite B, sans indication de la classe d'immunoglobuline
IgG anti-HBc	Anticorps de la classe des IgG dirigé contre l'antigène central de l'hépatite B
IgM anti-HBc	Anticorps de la classe des IgM dirigé contre l'antigène central de l'hépatite B
Anti-HBe	Anticorps dirigé contre l'antigène e de l'hépatite B
HEPADNA	Désignation non officielle du groupe de virus auquel appartient l'HBV

APPENDICE B

RECOMMANDATIONS PROVISOIRES DU GROUPE CONSULTATIF TECHNIQUE
SUR L'HEPATITE REUNI EN NOVEMBRE 1987

"HEPATITE B : VACCINS ET STRATEGIES DE VACCINATION"

1. Le TAG note que plus de 30 millions de doses de vaccin anti-hépatite B dérivé de plasma ont été distribuées de par le monde et qu'il existe maintenant pour ce vaccin plus de 10 fabricants. Les vaccins ont un excellent dossier d'innocuité. De plus, plusieurs vaccins préparés par des techniques de génie génétique sont commercialisés et d'ici deux ou trois ans d'autres fabricants devraient se lancer sur ce marché. Ces vaccins recombinants sont équivalents aux vaccins dérivés de plasma en ce qui concerne l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité et à cet égard aucun ne présente d'avantage décisif par rapport aux autres. Toutefois, dans un avenir prévisible, ce sont les vaccins dérivés de plasma qui continueront à jouer le rôle majeur dans les programmes mondiaux de lutte contre l'hépatite B.

2. Le prix des vaccins anti-hépatite B a considérablement baissé, à un point tel que de nombreux pays appartenant aux régions où l'hépatite B est hyperendémique peuvent désormais envisager de définir et de mettre en place des programmes de vaccination à grande échelle. L'OMS devra encourager ces programmes et en surveiller l'évolution.

3. Le TAG encourage la création de programmes et la liaison avec les groupes intéressés tant à l'OMS qu'à l'extérieur, et encourage la poursuite et le renforcement d'une collaboration étroite entre l'OMS et de tels organismes en ce qui concerne l'élaboration et la mise en oeuvre du programme mondial de lutte contre l'hépatite B.

4. Le TAG réaffirme avec insistance que le moyen le plus important de combattre l'hépatite B à l'échelle mondiale et de réduire la mortalité due aux séquelles chroniques de cette infection, notamment la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, est la vaccination à grande échelle des nourrissons. Il recommande en conséquence que la vaccination anti-hépatite B soit dès que possible intégrée dans le PEV. Pour cela, il est recommandé d'administrer trois doses de vaccin anti-hépatite B, par injection intramusculaire dans la cuisse. La première dose (HBV-1) devra être administrée dès que possible après la naissance. Les programmes doivent viser l'administration de l'HBV-1 au cours de la première semaine suivant la naissance, mais cette injection peut avoir lieu à n'importe quel moment s'il n'est pas possible de la pratiquer aussi tôt. Il est également souhaitable que l'HBV-1 soit administré au même moment que le premier vaccin du PEV.

La deuxième dose (HBV-2) devra être administrée 4 à 12 semaines après la première, de façon à concorder au mieux avec le calendrier PEV observé dans la région. Une troisième dose (HBV-3) est actuellement nécessaire pour assurer des titres d'anticorps élevés et une protection prolongée. On dispose d'une vaste latitude pour déterminer le moment de l'administration de cette dose. Les pays peuvent adopter un calendrier comportant son administration 2 à 12 mois après la deuxième dose, à un moment qui coïncide avec le calendrier PEV observé dans la région. L'HBIG peut présenter un intérêt supplémentaire dans les programmes de vaccination anti-hépatite B destinés aux nourrissons, mais son inclusion dans les programmes de vaccination à grande échelle est trop coûteuse pour la plupart des pays.

5. Le TAG encourage la recherche opérationnelle visant à définir les méthodes d'une intégration optimale de la vaccination anti-hépatite B dans le PEV, par la création de projets de vaccination dans certains pays appartenant aux régions d'hyperendémie, et encourage l'OMS à surveiller les résultats de ces projets. On évaluera en particulier l'efficacité de la vaccination anti-hépatite B dans diverses conditions d'application du PEV et en fonction du calendrier d'administration des autres vaccins du PEV. On étudiera également la stabilité thermique des vaccins anti-hépatite B de façon à les adapter aux caractéristiques de la chaîne du froid du PEV.

Des projets modèles de vaccination en Indonésie, en Thaïlande et en Chine sont en cours d'établissement en collaboration avec le Groupe de travail international sur la vaccination anti-hépatite B. Ces projets devront être étroitement surveillés et faire l'objet d'une évaluation continue.

- - -