

LE DOSSIER

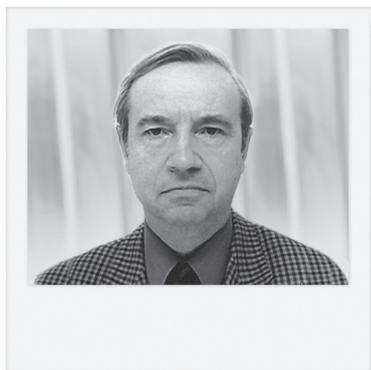
Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

Vaccin contre l'hépatite B

RÉSUMÉ : Le vaccin contre l'hépatite B a démontré son efficacité dans la prévention des infections par le VHB et ses conséquences : hépatites aiguës, chroniques, hépatocarcinomes. Cependant, en France, ce vaccin a été l'objet de polémiques quant à d'éventuels effets indésirables alors que coïncidence et causalité ont été confondues, ce qui a abouti à des décisions judiciaires contradictoires, injustes et irresponsables, sources de doute.

De ce fait, le vaccin n'a pas connu en France la diffusion attendue. Les couvertures vaccinales du nourrisson sont satisfaisantes, mais les plus âgés "à risque", et notamment les adolescents, ne sont pas protégés.

Le nombre d'hépatites B aiguës et de porteurs chroniques est inacceptable en France, plus de 30 ans après l'AMM du vaccin. La vaccination contre l'hépatite B doit être une priorité dans la "politique nationale d'amélioration de la vaccination".



→ F. DENIS

Département de
Bactériologie-Virologie-Hygiène,
CHU Dupuytren, LIMOGES.

Les premiers résultats du premier vaccin mondial contre l'hépatite B, réalisé par l'équipe française de Philippe Maupas, ont été publiés en 1975 [1]. Ce vaccin plasmattique a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1981, et s'est vu substitué par des vaccins obtenus par génie génétique dès 1986.

Malgré l'efficacité remarquable de ces vaccins et des recommandations nationales précoces, la couverture vaccinale en population générale reste insuffisante du fait de polémiques qui ont entraîné un coup d'arrêt dans la diffusion de la vaccination, en dehors des professionnels de santé assez correctement vaccinés.

Épidémiologie actuelle de l'hépatite B

Le large spectre des modes de transmission fait que la quasi-totalité de la

population peut être infectée. On considère qu'en France plus de 3 millions d'adultes ont été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) au cours de leur vie, et qu'en 2004 près de 280 000 personnes étaient porteuses du VHB dont près de la moitié (55 %) l'ignorait [2]. Le VHB serait chaque année à l'origine de 2 400 contaminations dont 1/4 symptomatique et de près de 1 500 décès [3].

Une étude récente [2], explorant les facteurs de risque potentiels dans un contexte d'hépatites B aiguës, ne retrouve aucun facteur de risque dans 30 % des cas, risque sexuel 35,8 %, voyage en pays d'endémie 21,4 %, soins invasifs 8,6 %, exposition familiale 6,8 %, usage de drogues 2,5 %, *piercing*/tatouage 4,9 %, etc.

Ces éléments font qu'une stratégie vaccinale reposant uniquement sur des groupes "à risque" n'est pas cohérente, et qu'une vaccination universelle doit être instaurée.

Les vaccins contre l'hépatite B

Les premiers vaccins à base d'enveloppe du VHB (Ag HBs) avaient une origine plasmatisque. La protection conférée par ces vaccins hautement purifiés était de l'ordre de 92 % [1].

Cependant, la découverte en 1983 du virus du SIDA a conduit à s'affranchir de l'origine plasmatisque. La deuxième génération de vaccins utilise le génie génétique. L'Ag HBs est produit par des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou dans des cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois [CHO]), et obtenu dans les fermenteurs.

Les vaccins ayant obtenu leur AMM en France contiennent entre 5 et 40 µg d'Ag HBs et presque tous comme adjuvant de l'hydroxyde d'aluminium.

Initialement monovalents, les vaccins contre l'hépatite B pouvaient être administrés avec les autres vaccins de l'enfance, mais dans un autre site... Puis ont été développés des vaccins combinés, notamment hexavalents, avec d'autres antigènes contenus dans des vaccins dits hexavalents (diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite-*Hæmophilus influenzae* b et hépatite B). Existente également des vaccins combinant hépatite A et B.

Mode d'administration

Les deux seuls sites d'injection acceptables sont le muscle deltoïde et la masse antéro-latérale de la cuisse, site préconisé pour le nourrisson. L'injection dans la fesse entraîne une moindre réponse.

1. Schémas vaccinaux

>>> **En population générale:** le schéma préférentiel comporte trois injections. Chez le nourrisson, le vaccin

hexavalent contient 10 µg d'Ag HBs, la vaccination est effectuée à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 mois et 11 mois. Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

>>> **Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus,** non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant soit le schéma classique à trois doses (0, 2, 7 mois), soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins (20 µg) ayant l'AMM pour cette indication, en respectant un intervalle de 6 mois entre les deux doses.

>>> **Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs,** la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin contenant au moins 10 µg d'Ag HBs, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg.

>>> **Pour certains cas,** une protection vaccinale rapide nécessite un schéma accéléré.

2. Recommandations

Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé chez les nourrissons, les adolescents et pour certains groupes particuliers.

Cette vaccination est obligatoire pour les élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé listées dans l'arrêté du 6 mars 2007, avec établissement de la preuve de l'immunisation (arrêté du 2 août 2013).

Immunogénicité et efficacité des vaccins

La réponse au vaccin est mesurée par le dosage des anticorps anti-HBs.

L'objectif initial de la vaccination était d'obtenir et de maintenir de manière durable des taux d'anti-HBs "protecteurs" situés pour certains à 10 UI/L, pour d'autres plus exigeants à plus de 100 UI/L. Les moyennes géométriques (GMT) 1 mois après la fin du schéma vaccinal dépassent souvent 1000, voire 10 000 UI/L. On pensait initialement que des taux supérieurs à 10, voire 100 UI/L, devaient être maintenus durant toute la vie. Or, il est apparu que les répondeurs dont les titres d'anticorps à distance de la vaccination baissaient en dessous de ces valeurs étaient protégés grâce à une mémoire immunitaire. En effet, ces anciens répondeurs, du fait d'une exposition naturelle ou d'un rappel, présentent une remontée très rapide des anticorps (quelques jours), et les anticorps circulants ont largement le temps de neutraliser le virus qui a pénétré dans l'organisme [1].

Après un schéma vaccinal complet, le pourcentage de non-répondeurs, non protégés (avec des anti-HBs < 10 UI/mL) est faible chez l'adulte immunocompétent (compris entre 5 et 7 %).

Toutefois, il existe des facteurs de moindre réponse: sexe masculin, âge (plus de 30 ans), obésité, tabagisme et diverses situations altérant le système immunitaire, diabète, hémodialyse notamment et les traitements immunosuppresseurs. La stratégie de vaccination des nourrissons est logique, car le vaccin est très immunogène sans facteurs de moindre réponse avec une protection conférée pour au moins 20 ans, voire à vie. En l'absence de tels facteurs, le contrôle postvaccinal ne s'impose pas, sauf pour les professionnels de santé en France où un contrôle de l'immunisation est demandé.

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

On considère qu'une personne est définitivement non répondeuse si elle présente un taux d'anti-HBs inférieur à 10 UI/L après un total de six doses. Mais il existe des exemples de "non-répondeurs" protégés du fait du développement d'une immunité à médiation cellulaire non explorée en routine.

Les échecs de la vaccination et de la sérovaccination peuvent se retrouver dans la prévention de la transmission périnatale, essentiellement si les mères sont Ag HBe+ et avec une charge virale élevée (taux d'HBV-ADN supérieur à 200 000 UI/mL) et, dans ce cas, un traitement par analogue nucléotidique (lamivudine, telbivudine...) en fin de grossesse permettrait de diminuer le risque de transmission [4]. Ces échecs seraient souvent dus à l'apparition de mutants d'échappement.

En plus de l'obtention de titres d'anticorps protecteurs, les vaccins ont montré leur efficacité sur le terrain, très tôt chez les professionnels de santé puis en population générale dans différents pays avec des réductions considérables du taux de porteurs chroniques allant de 69 % à 100 % (moyenne 87 %), alors que les taux de couverture étaient de 66 % à 96 % [1]. En Italie, la prévalence de l'Ag HBs chez les enfants de 5 à 10 ans a été divisée par 10 en 5 ans. De nombreuses études ont également montré une diminution des hépatites B chez les sujets non vaccinés, suggérant un "effet troupeau" [1].

Plusieurs pays, notamment l'Asie du Sud-Est tel Taïwan, ont pu prouver que le vaccin non seulement prévenait les hépatites B chroniques, mais permettait de réduire significativement les hépatocarcinomes.

Couverture vaccinale en France

Les taux de couverture vaccinale ont connu d'importantes variations du fait

des polémiques et des changements de stratégie. En France, le niveau de couverture vaccinale contre hépatite B a considérablement progressé chez les nourrissons depuis le remboursement du vaccin hexavalent [5] : la proportion de nourrissons ayant initié la vaccination à l'âge de 6 mois a progressé de 59 points (86,3 % en 2014 vs 26,8 % en 2007), et la proportion de ceux ayant reçu un schéma vaccinal complet à 24 mois a gagné quant à elle près de 42 points (72 % en 2014 vs 35 % en 2007). La situation chez les adolescents est en revanche très préoccupante, puisqu'en 2014 seulement un tiers (32,5 %) a reçu une vaccination complète ; de plus, ces taux sont en baisse ces dernières années [6]. Si on n'engage aucune action de rattrapage, les adolescents d'aujourd'hui seront des générations sacrifiées (aux âges exposés à un risque maximal d'infections), en attendant que les nourrissons vaccinés avec l'hexavalent deviennent des adolescents.

Les professionnels de santé sont globalement bien vaccinés, mais une faible proportion des drogués, tatoués, ou sujets à partenaires multiples consultants pour infections sexuellement transmissibles ne sont pas vaccinés [7]. De même, des femmes enceintes échappent au dépistage, et les nouveau-nés de mères Ag HBs+ ne bénéficient pas tous de la sérovaccination à la naissance.

Au niveau national, nous ne sommes donc pas "vers la fin du tunnel" [8], à cause d'une défiance et de polémiques visant non pas l'efficacité du vaccin mais sa tolérance.

Polémiques sur la tolérance du vaccin

Le vaccin a très tôt été accusé de pouvoir transmettre le virus du SIDA (1983), vu son origine plasmatique.

Plus tard (2000), il a été accusé de provoquer des neuropathies pour les présentations contenant du thiomersal. Or, ce sel mercuriel était présent à des doses non toxiques, et était rapidement éliminé dans les selles des nourrissons. Les experts considèrent qu'il n'existe pas d'arguments sérieux permettant d'incriminer le thiomersal présent dans certains vaccins [9]. L'accusation d'induire des leucémies (2002) a été rapidement balayée du fait d'erreurs méthodologiques grossières.

Toutefois, les polémiques les plus vives tiennent à l'adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium, suspecté d'être un agent causal de pathologies neurodégénératives, notamment de sclérose en plaques dès 1994, puis plus récemment (2001) de myofasciites à macrophages.

Les vaccins produisent des pics sériques d'Al à chaque injection, mais la courbe de l'aluminium vaccinal rejoint la ligne basale en 1 à 3 jours. Le taux est de l'ordre de 0,1 mg d'Al, bien plus bas que les 4 mg taux estimé pour une dose minimale toxique [10].

Des épisodes aigus de démyélinisation ont été rapportés après vaccination, notamment avec administration d'un vaccin contre l'hépatite B. Mais il est indispensable de rappeler qu'en France, chaque année, surviennent spontanément entre 2 000 et 2 500 nouveaux cas de sclérose en plaques, surtout chez les jeunes de 20 à 40 ans (moyenne d'âge proche de 30 ans), avec une prédominance pour le sexe féminin. L'âge semble être un facteur essentiel. De ce fait, toute vaccination "de masse" touchant ces tranches d'âge risque d'induire des associations temporelles entre vaccination et SEP [1].

L'hypothèse évoquée d'homologie de séquence entre antigène vaccinal et myéline ne tient pas. Plusieurs études ont recherché une relation entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose

en plaques (SEP), ou épisode aigu de démyélinisation (EAD), en France et à l'étranger. Il s'agit d'études cas-témoin ou études de cohorte, voire recherche de poussées après vaccination chez des porteurs de SEP [1]. Seules deux études, l'une réalisée chez l'adulte [11], l'autre en France chez l'enfant [12], tendaient à démontrer un lien. Cependant, des biais méthodologiques ont été relevés par l'OMS et les autorités de tutelle, notamment pour le second du fait d'analyse de sous-groupes très critiquables sur le plan statistique.

En résumé, si un surrisque existe, il est faible, scientifiquement impossible à démontrer (tout comme, bien sûr, un risque nul).

La myofasciite à macrophages (MFM) est une lésion inflammatoire localisée au point d'injection avec infiltration des fibres musculaires par des macrophages chargés d'hydroxyde d'aluminium. Ce "tatouage vaccinal" – signature de l'injection de vaccin – serait, pour une équipe française [13], impliqué dans un syndrome clinique à expression systémique avec fatigue chronique, douleurs musculaires et arthralgies, voire des dysfonctions cognitives. Si l'on peut conclure à un lien de causalité entre un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la lésion histologique de MFM, on ne retrouve pas de relation entre les signes systémiques (et l'entité clinique très floue) et la lésion histologique. Les modèles animaux ne sont pas concluants, on manque d'études cas-témoins. De plus, les séries publiées proviennent d'une seule équipe au monde. Récemment, a été décrit un syndrome dit ASIA (*Autoimmune/ autoinflammatory syndrome induced by adjuvants*) visant à inclure la myofasciite à macrophages.

Le Haut-Conseil de santé publique a publié un important rapport en 2013 sur "Aluminium et vaccins" [14] au

terme duquel il "*estime que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfiques/risques.*"

Alors que l'implication du vaccin dans ces pathologies n'est pas prouvée, des associations fondées à l'initiative ou avec le concours de médecins se sont créées, et ont trouvé un grand écho médiatique [8]. Les patients souffrant de pathologies souvent auto-immunes ont cru pouvoir trouver des responsables à leur pathologie, le vaccin, les fabricants de vaccins, l'état et obtenir des indemnités. Enfin, la justice – qui ne retenait jusqu'alors des effets indésirables que s'il y avait un lien de causalité "scientifique" entre injection vaccinale et manifestations cliniques fondé sur des preuves – a retenu et condamné des fabricants de vaccins alors qu'il y avait seulement une coïncidence temporelle entre administration de vaccin et apparition des symptômes, donc des présomptions sans arguments scientifiques [8]. Des mises en examen de responsables de laboratoires ont eu lieu pour "tromperie aggravée", "homicide involontaire", sans qu'à ce jour des suites judiciaires aient été données à ces mises en examen.

Cette réalité judiciaire contribue à conforter la population et une partie du corps médical à soupçonner le vaccin contre l'hépatite B [8].

Conclusion

Le vaccin contre l'hépatite B est l'un de ceux ayant la plus grande efficacité parmi le champ de vaccins disponibles. Il protège contre les hépatites aiguës, fulminantes, chroniques, hépatocarcinomes à VHB. C'est, historiquement, le premier vaccin susceptible de prévenir un processus cancéreux.

Ce vaccin confère une bonne immunité postvaccinale facilement mesurable de longue durée (titrage aisé des anti-HBs); il est facilement intégrable dans un calendrier vaccinal, bien toléré et recommandé par l'OMS depuis 1997 pour tous les pays, indépendamment de leur niveau d'endémicité.

De ce fait, le vaccin est intégré dans les calendriers vaccinaux de presque toute la planète... Or, la France est mère des polémiques notamment antivaccinales. Cela a pour conséquence des taux de couverture acceptables pour les nourrissons, insuffisants voire inacceptables pour les autres classes d'âge et pour les groupes dits "à risque", alors que tout le monde est exposé (30 % de modes de transmission non identifiés).

Alors que nous étions des *leaders* mondiaux pour ce vaccin dès 1975, nous apparaissions être de très mauvais élèves du fait de polémiques essentiellement franco-françaises, et nous gardons le même nombre de porteurs chroniques... 40 ans plus tard.

Cette situation n'est pas acceptable, et il apparaît indispensable de relancer la promotion de ce vaccin et la vaccination de la population générale nourrissons-adultes telles qu'indiqué dans le projet de "Politique nationale d'amélioration de la vaccination 2012-2017" [15]. Cela passe particulièrement par la facilitation de l'accès à la vaccination, l'incitation à la vaccination, l'amélioration du suivi et l'évaluation de la politique vaccinale, ce qui suppose des moyens humains et matériels et une politique claire, volontariste et cohérente.

Bibliographie

1. DENIS F. Vaccination contre l'hépatite B. *Encyclopédie Méd Chir (Hépatologie)*, Volume 7-015-B-32. 2012.

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

2. ANTONA D, LEFORT MJ, LEVY-BRUHL D. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. *Bull Épidemiol Hebd*, 2009; (20-21):196-199.
3. ANTONA D, LEFORT MJ, LARSEN C *et al*. L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible. *Bull Épidemiol Hebd*, 2011;(26-27-28): 307-310.
4. BACQ Y, GAUDY-GRAFFIN C. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B : nouveaux concepts. *Virologie*, 2013;17:243-252.
5. DENIS F, COHEN R, MARTINOT A, STAHL JP *et al*. Evolution of hepatitis B vaccine coverage in France between 2008 and 2011. *Méd Mal Inf*, 2013;43:272-278.
6. GAUDELUS J, MARTINOT A, DENIS F *et al*. Vaccinoscopie 2012 : la couverture vaccinale des adolescents reste très insuffisante. *Médecine & Enfance*, 2013:241-245.
7. DENIS F, ABITBOL V, AUFRÈRE A. Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie. *Méd Mal Inf*, 2004;34:149-158.
8. PIROTH L. Vaccination contre l'hépatite B : vers la fin du tunnel ? *Virologie*, 2011;15: 215-221.
9. ORENSTEIN WA, PAULSON JA, BRADY MT *et al*. Global vaccination recommendations and Thimerosal. *Pediatrics*, 2013;131:149-150.
10. KEITH LS, JONES DE, CHOU CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*, 2002;20:S13-S17.
11. HERNAN MA, JICK SS, OLEK MJ *et al*. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 2004;63:838-842.
12. MIKAELOFF Y, GARIDADE G, SUISSA S *et al*. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 2009;72:873-880.
13. GHERARDI RK, COQUET M, CHÉRIN P *et al*. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet*, 1998;352:347-352.
14. Haut Conseil de la Santé Publique. Aluminium et vaccin. Rapport 11 juillet 2013, 61 p.
15. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé DGS : Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2014. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.