

# Vaccination contre l'**hépatite B** : problématique des non-répondeurs

Collection  
*Avis et Rapports*

# Vaccination contre l'hépatite B : problématique des non-répondeurs

Les conditions de satisfaction de l'obligation vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B chez les professionnels de santé ont été récemment modifiées. Il est apparu que la définition du non-répondeur à la vaccination contre l'hépatite B devait être précisée et que la possibilité d'utiliser des schémas alternatifs dans cette circonstance devait être évaluée.

L'avis du HCSP et le rapport qui l'accompagne ont pour objectifs de préciser la définition de la non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B, les personnes concernées et la conduite à tenir.

Le HCSP a pris en compte notamment l'efficacité biologique et clinique du vaccin contre l'hépatite B, les vaccins disponibles en France, leur tolérance, les schémas vaccinaux possibles, ainsi que les alternatives à la vaccination.

Le HCSP précise les situations dans lesquelles le contrôle du titre des anticorps anti-HBs après vaccination contre l'hépatite B doit être fait, et détaille les modalités de vaccination en cas de non-réponse à un schéma standard correctement réalisé chez les personnes immunocompétentes. Il recommande que, dans les situations d'immunodépression et chez les personnes hémodialysées, des schémas vaccinaux spécifiques en primo-vaccination soient privilégiés, selon les recommandations du rapport « vaccination des immunodéprimés » du HCSP.

Le HCSP souligne qu'en l'état actuel des connaissances, aucun schéma vaccinal alternatif ne peut être proposé en cas de non-réponse à un schéma intensifié.

De plus, le HCSP recommande que des études soient conduites afin de proposer des schémas alternatifs et que pour les non-répondeurs à la vaccination, une conduite soit proposée au cas par cas par le médecin du travail ou le spécialiste avec une évaluation précise du risque d'exposition au virus de l'hépatite B.

# **Vaccination contre l'hépatite B Problématique des non-répondeurs**

## **Rapport**

**7 novembre 2014**

**Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 7 novembre 2014 sur proposition du Comité technique des vaccinations.**

<b>SOMMAIRE</b>	
<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>4</b>
1- Introduction	5
2 - Rappels sur la vaccination hépatite B	5
2.1 – Efficacité immunologique du vaccin de l'hépatite B	5
2.1.1 - <i>Réponse humorale</i>	5
2.1.2 - <i>Réponses immunes cellulaires au vaccin de l'hépatite B</i>	5
2.2 - Efficacité clinique	6
3 - Problématique des « non-répondeurs » en clinique	9
3.1 - Populations concernées	9
3.2 - Conduite à tenir devant un non-répondeur	9
3.2.1 - <i>Vaccination des professionnels de santé</i>	10
3.2.2 - <i>Autres situations cliniques nécessitant un contrôle de l'immunité</i>	11
4 - Vaccins disponibles en France, schémas vaccinaux possibles	13
5 - Tolérance des vaccins de l'hépatite B chez les personnes potentiellement « non-répondeurs »	16
6 - Recommandations existantes dans d'autres pays	20
7 - Alternatives à la vaccination (immunoglobulines, antiviraux...)	21
8 – Recommandations	23
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>24</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>25</b>

## **GROUPE DE TRAVAIL**

### **Composition**

Dominique ABITEBOUL, HCSP-CTV

Denise ANTONA, InVS

Brigitte AUTRAN, HCSP-CTV

Daniel FLORET, HCSP-CTV

Thomas HANSLIK, HCSP-CTV

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Odile LAUNAY, HCSP-CTV, présidente du groupe de travail

Isabelle MORER, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP-CTV

### **Déclarations publiques d'intérêt**

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

## 1- Introduction

Les vaccins contre le virus de l'hépatite B sont composés de l'AgHBs et induisent la production d'anticorps (Ac) anti-HBs dirigés contre la protéine d'enveloppe du virus. Un titre d'Ac anti-HBs supérieur ou égal à 10 UI/l est considéré comme protecteur et *a contrario*, un titre post-vaccinal d'Ac anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse.

Ce rapport a pour objectif de préciser la définition de la non-réponse, les personnes concernées et la conduite à tenir.

## 2 - Rappels sur la vaccination hépatite B

### 2.1 -Efficacité immunologique du vaccin de l'hépatite B

#### 2.1.1 - Réponse humorale

Le schéma vaccinal standard comporte une injection intramusculaire à M0 et M1 et une 3<sup>e</sup> dose entre 6 et 12 mois plus tard. Un titre d'Ac anti-HBs  $\geq 10$  UI/l, mesurée 4 à 8 semaines après la 3<sup>e</sup> dose de primo-vaccination, est obtenu chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %) [1,2]. Chez les adultes immunocompétents, et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 %.

**Les facteurs de moins bonne réponse à la vaccination** sont : l'âge et le sexe (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le surpoids, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les allèles HLA de classe II DRB1 et DQB1 ou l'existence d'une comorbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs) [3].

#### 2.1.2 - Réponses immunes cellulaires au vaccin de l'hépatite B

La persistance des Ac anti-HBs est corrélée au titre d'Ac anti-HBs obtenu après la dernière injection du schéma vaccinal. Un titre d'Ac anti-HBs supérieur ou égal à 100 UI/l est considéré comme associé à une efficacité durable [4]. En dépit de la diminution des titres en Ac avec le temps (15 à 50 % des enfants vaccinés n'ont plus d'Ac détectables dans un délai de 5 à 15 ans après la vaccination), les données disponibles montrent que la protection reste efficace jusqu'à 30 ans après la vaccination [5]. La durée de la protection après vaccination dans l'enfance est donc au minimum de 30 ans et peut s'étendre sur la vie entière. Chez un nourrisson, un enfant ou un jeune adulte répondeur à la vaccination complète, il n'y a actuellement pas de données suggérant la nécessité d'injections ultérieures de rappel [6]. Ces personnes restent habituellement protégées par leur mémoire immunitaire : en cas d'exposition leur système immunitaire est capable de répondre rapidement par une forte augmentation des Ac anti-HBs qui les protègent du fait de la longueur de l'incubation de la maladie. Ainsi, une réponse anamnésique (détection des Ac anti-HBs) après une injection vaccinale unique a été observée chez 90 % des personnes vaccinées efficacement dans l'enfance mais qui n'avaient plus d'Ac anti-HBs détectables (l'élévation des Ac anti-HBs est cependant 10 fois plus élevée si les Ac anti-HBs étaient détectables à un taux entre 1 et 10 UI/L avant cette dose « booster ») [7].

La mémoire immunitaire peut être démontrée par la capacité de doses de rappels à induire une augmentation du titre des Ac anti-HBs et la présence des cellules mémoires B et T. La quantité de cellules T lors de la primo-vaccination, le défaut des cellules présentatrices d'antigène jouent également un rôle dans la qualité de la réponse immune. De rares études ont montré la faible relation entre la réponse immunitaire T avec le titre des Ac anti HBs.

Une étude de petite taille a caractérisé le taux de réponses cellulaires anti-HBV observées après revaccination de 33 non-répondeurs par le vaccin combiné contre l'hépatite A et

l'hépatite B (Twinrix® à 0,1 et 6 mois capable d'induire une réponse Ac chez 95 % des revaccinés [6]. Une réponse proliférative était détectée avant toute revaccination chez 9 % des sujets et était induite à 9 mois après revaccination chez la moitié des sujets. Ces réponses T prolifératives anti-HBs étaient d'intensité modeste et avec une fréquence identique à celles observées en parallèle chez des individus non vaccinés antérieurement. Ces réponses étaient corrélées faiblement ( $r=0,44$  et  $p<0,05$ ) aux taux des Ac anti-HBs induits par la revaccination. Par ailleurs, de faibles réponses T productrices d'IFN-gamma étaient également observées 6 et 9 mois après revaccination chez un quart des sujets, alors que la recherche de cytokines produites *in vitro* en réponse aux antigènes HBs ne montrait que de l'IL-10 dont la production apparaissait dès la 2<sup>e</sup> injection de façon semblait-il plus précoce que chez les sujets naïfs dont les réponses cellulaires n'apparaissent qu'à 9 mois.

Cependant la taille extrêmement limitée de l'effectif testé pour cette cytokine ne permet pas d'appuyer totalement la thèse des auteurs selon laquelle cette réponse précoce traduirait une réponse anamnestic et l'induction possible d'une réponse cellulaire lors de la première série de vaccination malgré l'absence d'Ac anti-HBs. De plus les propriétés immunosuppressives de cette cytokine pourraient évoquer un mécanisme de régulation négative de la réponse vaccinale chez ces « non-répondeurs ».

Par ailleurs, l'étude de la réponse immune au-delà du délai de la détection des Ac anti-HBs post-vaccinaux montre que les cellules T mémoire CD4+, les lymphocytes B mémoire spécifiques pour l'AgHBs peuvent être détectés 4 à 8 ans après primo-vaccination chez des personnes dont les Ac anti-HBs sont devenus non détectables avec le temps [7].

La détermination de la qualité de la réponse immunitaire de type mémoire B et T est limitée en routine par l'accès restreint aux tests diagnostiques.

## 2.2 - Efficacité clinique

Le vaccin contre l'hépatite B, efficace au niveau individuel, l'est également au niveau collectif en permettant une diminution de la prévalence des sujets porteurs de l'Ag HBs, donc une diminution du nombre de sujets potentiellement contaminants, donc une diminution de l'incidence des hépatites B et de ses complications (à court terme, hépatites B fulminantes, à plus long terme cirrhose B et cancer primitif du foie).

Ces conséquences épidémiologiques ont été largement documentées dans les pays qui ont mis en place des stratégies vaccinales rigoureuses et généralisées il y a 20 à 30 ans justifiée par une forte endémicité du VHB : Alaska 1981, Taiwan 1984, Thaïlande 1984, Gambie 1984, Chine 1992,... Dans ces pays de haute endémicité où 8 à 15 % des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination (associée aux autres stratégies de prévention) a permis de ramener le taux d'infection chronique à moins de 1 % parmi les enfants vaccinés. A plus long terme, une diminution significative de l'incidence du carcinome hépato cellulaire (CHC) est bien documentée (diminution de moitié à Taïwan) ; la vaccination hépatite B fait d'ailleurs partie des recommandations pour la prévention du CHC dans la région Asie-Pacifique. Plus récemment, une diminution de la mortalité liée à l'atteinte hépatique a été mesurée à Taïwan [8].

Dans des pays de faible ou moyenne endémicité, dans lesquels une stratégie de vaccination universelle est en place, comme en Italie (depuis 1991) ou en Espagne (1990), les effets de la vaccination sur l'épidémiologie de l'infection par le VHB sont plus longs et difficiles à mettre en évidence mais une diminution significative de l'incidence de l'infection par le VHB (AgHs et anti-HBc) est désormais documentée [9,10].

En France, au début des années 1990, avant la mise en œuvre des campagnes de vaccination contre l'hépatite B, l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique diagnostiquée était élevée, estimée à environ 8000 cas par an, à partir des données fournies par le réseau Sentinelles de l'Inserm qui s'appuie sur les consultations chez les médecins

généralistes, soit environ 20 000 nouvelles infections par an. Les données de la déclaration obligatoire (DO) de l'hépatite B aiguë, mise en place en 2003 à partir des laboratoires d'analyses biologiques, ont montré le bénéfice de la vaccination. Ces données, corrigées pour la sous-notification, ont permis d'estimer à environ 630 cas l'incidence annuelle de la maladie au milieu des années 2000. Sur la base d'une proportion d'infections symptomatiques inférieure à 10 % avant l'âge de 5 ans et de 30 à 50 % au-delà, on peut estimer que cette incidence correspond à environ 2 500 à 3 000 nouvelles infections annuelles. Les données de la DO montraient également que plus de la moitié des cas adultes présentaient au moins une indication de vaccination contre l'hépatite B, constituant autant d'occasions manquées de prévention de l'infection et de ses complications [11]. Une nouvelle étude effectuée en 2010 a abouti à des estimations comparables, à partir d'une enquête réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires d'analyses de biologie médicale, avec environ 1 000 nouveaux cas aigus symptomatiques, correspondant à environ 2 300 nouvelles infections par le VHB [12].

Une simulation réalisée en 2008 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) a permis d'estimer que la vaccination des enfants âgés de 11 à 16 ans, recommandée depuis 1994, éviterait dans le futur chaque année plus de 1000 hépatites aiguës, près de 3 000 infections, plus de 100 infections chroniques et environ 5 hépatites fulminantes par an. Entre 1994 et 2007, ce sont 20 000 hépatites B aiguës dont 8 000 hépatites aiguës symptomatiques ainsi que 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes qui ont probablement été évitées par la vaccination des pré-adolescents et des adolescents. Ces chiffres sous-estiment vraisemblablement l'impact de la vaccination, dans la mesure où ils ne prennent pas en compte l'immunité de groupe induite par la large activité de vaccination de la population depuis 1994. Cette analyse montrait également que le bénéfice annuel de la vaccination contre l'hépatite B diminuerait à partir de 2009, si la couverture vaccinale des adolescents restait à son niveau de 2008. En effet, les enfants vaccinés massivement avant 1998 allaient quitter progressivement la tranche d'âge des adultes de 20 à 29 ans, tranche d'âge correspondant à la période de risque maximal d'infection par le virus de l'hépatite B [13].

## Références

- [1] Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, *et al.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *New England Journal of Medicine* 1986; 315(4): 209-14.
- [2] Bruce M, Bruden DJ, Hurlburt D, Zanis C, Thompson GC, Rea LD, *et al.* Antibody Levels and Protection after Hepatitis B Vaccine: Results of a 30 year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. (abst). *Hepatology* 2013; 58: 300A.
- [3] Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis. *Hepatitis B Vaccine in Vaccine 4Th Edition* ; Plotkin & Orestein. Saunders. Philadelphie 2004, p 299-337.
- [4] Fitz Simmons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine* 2013; 31: 584-90.
- [5] Spradling PR, Xing J, Williams R, Masunu-Faleafaga Y, Dulski T, Mahamud A, *et al.* Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20: 559-61.
- [6] Nystrom J, *et al.* Improved cell mediated immune responses after successful revaccination of non responders to hepatitis B virus surface Ag vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 5967-72.
- [7] Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface Ag specific T and B cells memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 572-77.

- [8] Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-Year Outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan. *JAMA* 2013; 310: 974-76.
- [9] Stroffolini T, Guadagnino T, Rapicetta M, MennitiIppolito F, Caroleo B, De Sarro G, *et al.* The impact of a vaccination campaign against hepatitis B on the further decrease of hepatitis B virus infection in a southern Italian town over 14 years. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 190–192
- [10] Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, *et al.* Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine*. 2007;25:8726-31
- [11] Antona D, Couturier E, Larsen C. Epidemiology of viral hepatitis in France. *Rev Prat*. 2011; 61(1): 25-7, 30-2.
- [12] Brouard C. Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *BEH* 2013 ; 19 : 205-9.  
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-19-2013> (consulté le 28/07/2014).
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. 2 octobre 2008.  
Disponible sur [http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20081002\\_HepB.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20081002_HepB.pdf) (consulté le 28/07/2014).

### 3 - Problématique des « non-répondeurs » en clinique

La problématique des « non-répondeurs » ne se pose que dans des populations à risque d'exposition et/ou à risque de non-réponse comme les personnes immunodéprimées, pour lesquelles le dosage des anticorps anti-HBs doit être réalisé à l'issue du schéma vaccinal

En dehors de ces situations, il n'y a pas d'indication à contrôler le titre des anticorps anti-HBs après vaccination.

Rappelons qu'il faut s'être assuré de l'absence de portage chronique par la recherche de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc.

#### 3.1 - Populations concernées

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

- les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques ;
- les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ;
- les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;
- les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ;
- les personnes immunodéprimées.

#### 3.2 – Conduite à tenir devant un non-répondeur

**La non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B est définie par un titre d'Ac anti-HBs <10 UI/l 4 à 8 semaines après la dernière injection du schéma vaccinal complet : M6 dans le schéma à 3 dose standard ou M12 en cas de schéma à 4 doses ou de schéma accéléré [1].**

En pareille situation, il est recommandé de réaliser 1 à 3 doses additionnelles de vaccin pour obtenir ce titre protecteur avec dosage des Ac anti-HBs après chaque injection, sans dépasser un total de 6 injections. Chez la personne immunocompétente, une réponse est obtenue dans 38 % des cas après une dose supplémentaire, dans 75 % des cas après 3 doses supplémentaires [2].

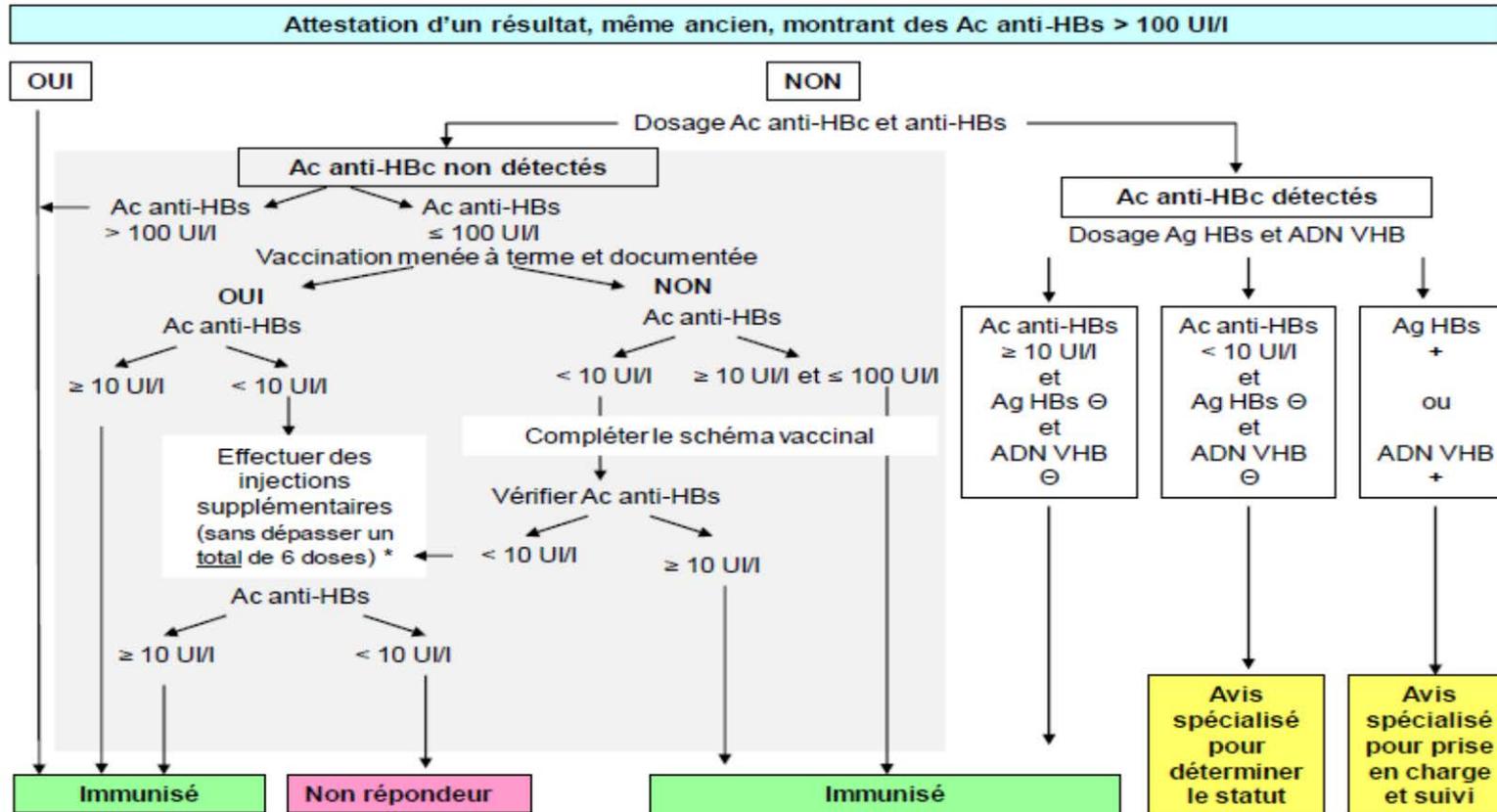
Une étude a montré que des injections de vaccin combiné VHB/VHA à double dose pouvaient induire un taux protecteur d'Ac anti-HBs chez respectivement 59 % et 95 % des 44 patients non-répondeurs après une et trois injections de rappel [3]. Toutefois, dans cette étude, en l'absence de groupe contrôle, il n'est pas possible de dire si la réponse obtenue est liée à la double dose du vaccin hépatite B, à un effet « adjuvant » du vaccin de l'hépatite A sur la réponse à l'AgHBs ou à une combinaison des deux.

Une étude réalisée en Chine chez des personnes adultes non répondeuses à un schéma vaccinal standard réalisé avec un vaccin chinois dosé à 10 microgrammes a comparé trois injections supplémentaires réalisées à 1 mois d'intervalle à 10, 30 ou 60 microgrammes. Les pourcentages de séroconversion sont respectivement de 78,7, 90,3 et 93,8 % avec 10 microgrammes, 80,9, 89,2, et 95,7 % avec 30 microgrammes, et 88,1, 95,1 et 98,3 % avec 60 microgrammes. Les vaccins disponibles en France n'ayant pas l'AMM avec ses posologies, ces schémas ne peuvent pas être recommandés [4].

**En pratique, il est cependant fréquent que des personnes soient considérées comme « non répondeuses » car le dosage des Ac anti-HBs a été fait à distance du schéma vaccinal. La réalisation d'une injection de vaccin simple dose hépatite B doit permettre d'obtenir une réponse anamnétique chez les personnes étiquetées à tort « non répondeuses ».**

### 3.2.1 - Vaccination des professionnels de santé

Algorithme pour le contrôle de l'immunisation des professionnels de santé



\* Sauf cas particulier voir 4° de l'annexe 2 de l'arrêté

Légende : Ac : anticorps ; Ag : antigène ; VHB : virus de l'hépatite B

**Dans le cas des personnels de santé la conduite à tenir face aux non-répondeurs est précisées dans l'annexe 2 de l'arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation des personnes mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.**

Art. 6. – Les personnes, élèves ou étudiants mentionnés aux articles 1<sup>er</sup> et 2 qui ont satisfait à l'obligation de vaccination mais qui ne présentent pas de réponse à la vaccination contre l'hépatite B, ainsi que cela est défini au 5 de l'annexe II jointe au présent arrêté, sont considérés comme non répondeuses et nécessitent une surveillance prévue aux deuxième et troisième alinéas du présent article.

Les personnes considérées comme non répondeuses à la vaccination peuvent être admises ou maintenues en poste, sans limitation des actes qu'elles sont amenées à effectuer dans le cadre de leur activité professionnelle, sous réserve de l'avis du médecin du travail ou de prévention. Elles sont soumises à une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B.

Les élèves ou étudiants considérés comme non répondeurs à la vaccination peuvent cependant être admis dans un établissement d'enseignement. Dans ce cas, ils sont soumis à une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B.

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

### **3.2.2 - Autres situations cliniques nécessitant un contrôle de l'immunité (voir § 3.1)**

Pour les patients pour lesquels le dosage d'Ac anti-HBs n'a pas été réalisé à l'issue du schéma vaccinal, une injection de rappel sera réalisée avec un dosage des Ac anti-HBs 4 à 8 semaines après et l'administration de doses supplémentaires si les Ac restent inférieurs à 10 UI/l, **sans dépasser 6 doses au total.**

## Algorithme pour le contrôle de l'immunisation post-vaccination contre l'hépatite B

Nb de doses  
vaccinales contre  
l'hépatite B

3 doses

<b>Délai pour titrage des Ac anti-HBs</b>	4 à 8 semaines après la 3 <sup>e</sup> dose (ou 4 <sup>e</sup> si schéma 4 doses ou accéléré)	
<b>Titre des Ac anti-HBs</b>	<10 UI/ml	≥10 UI/ml Personne immunisée
<b>Conduite à tenir</b>	↓ 1 dose de vaccin supplémentaire	
<b>Délai pour titrage des Ac anti-HBs</b>	4 à 8 semaines après la dose de vaccin	
<b>Titre des Ac anti-HBs</b>	<10 UI/ml	≥10 UI/ml Personne immunisée
<b>Conduite à tenir</b>	↓ Administer des doses vaccinales additionnelles sans dépasser 6 doses au total	
<b>Délai pour titrage des Ac anti-HBs</b>	4 à 8 semaines après	
<b>Titre des Ac anti-HBs</b>	<10 UI/ml	≥10 UI/ml
<b>Interprétation</b>	Non-répondeur	Personne immunisée

### Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux schémas vaccinaux accélérés contre l'hépatite B par les vaccins EngerixB® 20 µg/1 ml et Genhevac B Pasteur® 20 µg/0,5 ml. 20 février 2014. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=409> (consulté le 28/07/2014).
- [2] Wismans P, *et al.* Effect of supplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination. *Hepatogastroenterology*. 1988 Apr;35(2):78-9.
- [3] Cardell K, *et al.* Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous non responders to hepatitis B vaccine. *J Inf Dis* 2008; 198: 299-304.
- [4] Pan HX, *et al.* Immune response to hepatitis B vaccine with high antigen content in non-responders after standard primary vaccination in Chinese adults. *Vaccine* 2014; 32: 3706-12 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.094. Epub 2014 Mar 27.

#### 4 - Vaccins disponibles en France, schémas vaccinaux possibles

Tableau 1 - Liste des vaccins contre l'hépatite B disponibles en France en 2014  
Vaccins monovalents

Nom déposé (DCI)	Laboratoire pharmaceutique	Système de production de l'antigène de surface de l'hépatite B recombinant	Dosage en antigène/volume	Age d'utilisation
ENGERIX B® 10 µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie	GlaxoSmithKline	cellules de levures ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	10 µg/0,5 ml	Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans
ENGERIX B® 20 µg/1 ml suspension injectable en seringue préremplie	GlaxoSmithKline	cellules de levures ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	20 µg/1 ml	Sujets âgés de 11 ans et plus <sup>a</sup>
HBVAXPRO® 5µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie <sup>b</sup>	Sanofi Pasteur MSD	cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3)	5µg/0,5 ml	Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans
HBVAXPRO® 10µg/1 ml suspension injectable en seringue préremplie	Sanofi Pasteur MSD	cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3)	10µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus
HBVAXPRO® 40µg/1 ml suspension injectable en flacon	Sanofi Pasteur MSD	cellules de levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (souche 2150-2-3)	40µg/1 ml	Adultes dialysés ou en attente de dialyse
VACCIN GENHEVAC B <sup>c</sup> PASTEUR® 20µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie	Sanofi Pasteur MSD	Lignée cellulaire CHO	20µg /0,5 ml	Nourrissons, enfants, adolescents et adultes

<sup>a</sup> Chez les adolescents âgés de 11-15 ans révolus, Engerix B® 20 µg peut être administré selon un schéma à 2 doses espacées de 6 mois, en l'absence de facteur élevé de risque de contamination, dans l'intervalle séparant l'administration des 2 doses.

<sup>b</sup> Ne pas utiliser chez les nouveau-nés.

<sup>c</sup> Contient en plus la protéine pré-S.

Tableau 2 - Liste des vaccins contre l'hépatite B disponibles en France en 2014  
Vaccins combinés

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

### Schémas vaccinaux

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

Respecter un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle d'au moins six mois entre la deuxième et la troisième injection pour le vaccin hexavalent.

- Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

• **Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus**, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

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

- soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix B® 20µg ou Genhevac B® Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les deux injections.

• **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 autre que HBVaxPro® 5µg, 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 particuliers**, un schéma adapté, comportant en primo-vaccination trois doses en 21 jours (J0, J7, J21 ou J0, J10, J21 selon l'AMM des deux vaccins concernés<sup>1</sup>), suivies d'un rappel 12 mois après, peut être proposé lorsque l'immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie...).

En cas d'immunodépression, un schéma adapté incluant 3 ou 4 doubles doses de vaccin peut être recommandé (voir rapport spécifique).

---

<sup>1</sup> Pour le vaccin Engerix B® 20µg : schéma J0,J7, J21 et M12 ; pour le vaccin Genhevac B® 20µg : schéma J0, J10, J21 et M12

## 5 - Tolérance des vaccins de l'hépatite B chez les personnes potentiellement « non-répondeurs »

Compte tenu des facteurs connus de non-réponse à une vaccination contre l'hépatite B, quatre vaccins disponibles sur le marché national sont en mesure d'induire une réponse immunitaire satisfaisante chez le non-répondeur. Il s'agit des vaccins monovalents Genhevac B®, Engerix B®, HBVaxPro® et de Twinrix®, ce dernier étant un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B. A l'heure actuelle, un cinquième vaccin Fendrix®, contenant un adjuvant, l'AS04 et spécifiquement indiqué chez les insuffisants rénaux et hémodialysés, n'est pas commercialisé en France.

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi de ces cinq vaccins s'appuie sur une revue de la littérature des données de tolérance issues d'études cliniques et de celles obtenues en post-commercialisation.

Les vaccins contre l'hépatite B disponibles sous forme monovalente sont généralement bien tolérés avec une prédominance de réactions secondaires bénignes et transitoires à type de douleur, rougeur ou œdème au site d'injection chez 3 à 10 % des personnes vaccinées et, de fièvre < 37,7°C, fatigue, arthro-myalgies ou céphalées (1 à 6 % des cas) [1].

Dans des études comparatives, la fréquence des réactions indésirables attendues au décours d'une vaccination avec Twinrix® n'est pas différente de celle observée au décours de l'administration des vaccins monovalents [2,3].

Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas, avec une fréquence estimée à environ 1 cas sur 600 000 doses de vaccins contre l'hépatite B administrées [4].

Au début des années 1990 en France, la vaccination contre l'hépatite B a été mise en cause dans la survenue de plusieurs cas de sclérose en plaques, affection neurologique de caractère auto-immun. L'évaluation d'un possible lien de causalité entre la vaccination et cette pathologie s'est basée sur les données d'une enquête nationale de pharmacovigilance initiée en 1994 par l'Agence du médicament, et complétées par des études épidémiologiques cas-témoins réalisées tant à l'échelon international que national. Aucune d'entre elles n'a démontré l'existence d'une association significative à l'exception d'une seule étude dont la méthodologie a été contestée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, USA) en raison de la présence de facteurs de confusion. En outre, l'incidence de la sclérose en plaques parmi la population vaccinée demeure inférieure à celle attendue dans la population générale (1 à 3 pour 100 000 par an en France, soit entre 500 et 1 000 nouveaux cas par an). En conséquence, la coïncidence entre l'apparition d'une sclérose en plaques à la suite d'une vaccination de masse contre l'hépatite B ne constitue pas en soi la preuve d'une relation causale entre la vaccination et les symptômes observés. Ce raisonnement peut être extrapolé aux autres types d'affections auto-immunes (syndrome de Guillain-Barré, lupus érythémateux systémique, thyroïdite auto-immune, polyarthrite rhumatoïde,...). Par ailleurs, l'analyse d'un nouveau bilan actualisé des notifications spontanées réalisée en septembre 2011 n'a pas permis de confirmer le signal identifié en 1994. Néanmoins, l'ANSM poursuit la surveillance des effets indésirables neurologiques survenus après vaccination contre l'hépatite B et en assure l'analyse continue et régulière [5-16].

L'efficacité et la tolérance des vaccins contre l'hépatite B chez des personnes/patients potentiellement non répondeurs ayant reçu des doses additionnelles à la primo-vaccination ou des doubles doses de vaccin monovalent ou de vaccin combiné ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques. Globalement, aucune différence significative en termes de fréquence de survenue de réactions indésirables attendues n'a été mise en évidence entre un schéma de primo-vaccination standard et celui préconisé pour obtenir une réponse immunitaire et ce quel que soit le vaccin considéré [3, 17-23].

Les essais cliniques au cours desquels 2 476 doses vaccinales de Fendrix® ont été administrées à 82 patients pré-hémodialysés et hémodialysés et à 713 sujets sains âgés de plus de 15 ans ont mis en évidence un profil de sécurité de tolérance comparable entre les deux groupes [24, 25].

Néanmoins, l'analyse des données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 présent dans le vaccin Fendrix® n'ont pas révélé de problème particulier à l'exception des réactions locales, dont la douleur, sont plus fréquentes avec l'adjuvant qu'avec un vaccin sans AS04 (41 % *versus* 19 %) [26-36].

D'autres vaccins contiennent le même adjuvant AS04 comme le vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix® ou un vaccin expérimental contre le virus Herpes simplex. Des méta-analyses portant sur l'ensemble de ces trois vaccins ont été réalisées dans l'objectif d'évaluer un lien de causalité potentiel entre l'AS04 et les maladies auto-immunes. Les résultats de ces méta-analyses portant sur 68 000 sujets ne suggèrent pas de relation causale entre ces vaccins et la survenue de manifestations auto-immunes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la fréquence globale des maladies auto-immunes [37].

Au final, les manifestations indésirables faisant suite à une vaccination contre l'hépatite B sont peu fréquentes et généralement bénignes. Quant aux réactions secondaires graves<sup>2</sup>, elles sont rares et, dans la plupart des cas, les données sont insuffisantes pour établir un lien de causalité.

Avec plus de vingt-cinq années d'utilisation des vaccins contre l'hépatite B correspondant à plus de 1.5 milliard de doses vaccinales vendues dans le monde, les données de tolérance disponibles à ce jour confirment leur sécurité d'emploi y compris chez les personnes potentiellement « non répondeurs », que ces vaccins contiennent ou non un adjuvant et/ou soient administrés avec trois doses de rappel ou des doubles doses de primo-vaccination.

## Références

- [1] Hepatitis B vaccines, WHO position paper – 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(40): 405-20.
- [2] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Twinrix « Product information » : Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000112/WC500044064.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000112/WC500044064.pdf) (consulté le 28/07/2014).
- [3] Tung J, *et al.* A randomized clinical trial of immunization with combined hepatitis A and B versus hepatitis B alone for hepatitis B seroprotection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4): 713-19.
- [4] Plotkin SA, *et al.* Hepatitis B vaccines in *Vaccines*, 6th Edition 2012: pp. 205-34.
- [5] Touzé E, *et al.* First central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination : a pilot case control study. *Rev Neurol* 2000; 156(3): 242-46.
- [6] Sturkenboom MCJM, *et al.* Vaccinations, demyelination and multiple sclerosis study (VDAMS). A population-based study in the UK. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999; 8: S170.
- [7] Zipp F, *et al.* No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999; 5(9): 964-65.

---

<sup>2</sup> Effet indésirable grave, définition : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

- [8] Touzé E, *et al.* Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 180-86.
- [9] Ascherio A, *et al.* Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 327-32.
- [10] Confavreux C. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 319-26.
- [11] Sadovnick AD, *et al.* School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *The Lancet* 2000; 355: 549-50.
- [12] DeStefano F, *et al.* Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
- [13] Hernan MA, *et al.* Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004; 63: 838-42.
- [14] DeStefano F *et al.* Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16(6): 705-7.
- [15] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Procès-verbal de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 septembre 2011 relatif à l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre l'hépatite B. Disponible sur :  
Disponible sur  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf) (consulté le 28/07/2014).
- [16] Fromont A, *et al.* "Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française." *Revue Neurologique* 2009; 165(8-9): 671-75.
- [17] Cardell K, *et al.* Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous non responders to hepatitis B vaccine. *J Inf Dis* 2008; 198: 299-304.
- [18] Phung BC, *et al.* Vaccination against viral hepatitis of HIV-1 infected patients. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8(5): 554-59.
- [19] Gilbert CL, *et al.* Safety and immunogenicity of a modified process hepatitis B vaccine in healthy adults ≥50 years. *Human Vaccines* 2011; 7(12) : 1336-42.
- [20] Minakari M, *et al.* Efficacy of double dose recombinant hepatitis B vaccination in chronic hepatitis C patients, compared to standard dose vaccination. *Int J Prev Med* 2014; 5(2): 145-51.
- [21] Launay O, *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard Hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1. *JAMA* 2011; 305(14):1432-40.
- [22] Aziz A, *et al.* Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 mcg) in patients with chronic liver disease. *Journal of Viral Hepatitis* 2006; 13(4): 217-21.
- [23] Shafran S, *et al.* Efficacy of intradermal administration of hepatitis B vaccine in HIV-infected non-responders to 2 courses of intramuscular HBV vaccine. Paper presented at the 13<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 5-8, 2006, 12 Denver, Colorado, USA, Abstract 481.
- [24] EPAR Fendrix (Assessment history):  
Disponible sur  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000550/human\\_med\\_000788.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000550/human_med_000788.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (consulté le 28/07/2014).

- [25] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Fendrix "Product information":  
Disponible sur  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000550/WC500021704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000550/WC500021704.pdf)(consulté le 28/07/2014).
- [26] Nevens F, *et al.* Immunogenicity and Safety of an Experimental Adjuvanted Hepatitis B Candidate Vaccine in Liver Transplant Patients. *Liver Transpl* 2006; 12(10):1489-95.
- [27] Tong NKC, *et al.* Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2298-303.
- [28] Garcia-Agudo R, *et al.* Efficacy of a hepatitis B vaccination schedule with two cycles of four double doses of conventional vaccine and four doses of adjuvanted vaccine in chronic kidney disease patients evaluated for renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(9): 2532-34.
- [29] Kong NC, *et al.* A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73(7):799-801.
- [30] Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(2): 235-47.
- [31] Thoelen S, *et al.* A prophylactic hepatitis B vaccine with a novel adjuvant system. *Vaccine* 2001;19:2400-3.
- [32] Ambrosch F, *et al.* A hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine* 2000; 8(20):2095-101.
- [33] Boland G, *et al.* Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine* 2004; 23(3): 316-20.
- [34] Levie K, *et al.* A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scan J Infect Dis* 2002; 34: 610-14.
- [35] Desombere I, *et al.* Immune response of HLA DQ2 positive subjects, vaccinated with HBsAg/AS04, a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *Vaccine* 2002; 20: 2597-602.
- [36] Kong NCT, *et al.* Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68(5): 2298-303.
- [37] Verstraeten T, *et al.* Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26(51) : 6630-38.

## 6 - Recommandations existantes dans d'autres pays

La consultation des calendriers vaccinaux et/ou guides des vaccinations des pays occidentaux ne permet pas de retrouver de recommandations précises quant à la conduite à tenir vis-à-vis des non ou mauvais répondeurs en population générale. En particulier, on ne retrouve pas mention de l'utilisation du vaccin combiné VHB-VHA vis-à-vis des non ou mauvais répondeurs, qu'il s'agisse de respecter les dosages habituels ou bien d'administrer une double dose de vaccin bi-valent comme cela a été décrit dans plusieurs articles [1-4].

### Références

- [1] Flynn PM, *et al.* Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 56(4): 325-32. doi: 10.1097/QAI.0b013e318203e9f2.  
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079288/pdf/nihms259861.pdf> (consulté le 21/07/2014).
- [2] Roukens AH, Visser LG. Hepatitis B vaccination strategy in vaccine low and non-responders: a matter of quantity of quality? *Hum Vaccin.* 2011; 7(6): 654-57. Epub 2011 Jun 1.  
Disponible sur <https://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/RoukensHV7-6.pdf> (consulté le 21/07/2014).
- [3] Wolters B, *et al.* Comparative evaluation of the immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine by a prospective and retrospective trial. *Hum Vaccin.* 2009;5(4):248-53. Epub2009Apr 22.  
Disponible sur <https://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/WoltersHV5-4.pdf> (consulté le 21/07/2014).
- [4] Nystrom J, *et al.* Improved cell mediated immune responses after successful re-vaccination of non-responders to the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) vaccine using the combined hepatitis A and B vaccine. *Vaccine.*2008; 26(47): 5967-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.08.054. Epub2008 Sep 17.

## 7 - Alternatives à la vaccination (immunoglobulines, antiviraux...)

Les alternatives à la vaccination pour protéger un individu contre l'infection par le VHB sont l'administration d'immunoglobulines humaines spécifiques anti-VHB (Ig VHB) et/ou d'analogues nucléos(t)idiques antiviraux (AV). Nous n'aborderons pas ici le cas particulier des nouveau-nés de mères infectées par le VHB, ni celui de la transplantation hépatique chez les personnes infectées par le VHB, dont les prises en charge associant Ig VHB et AV sont bien codifiées [1,2].

En dehors de ces situations, les Ig VHB sont proposées aux personnes non immunisées (c'est-à-dire non vaccinées ou « non répondeurs » à la vaccination) [3]. L'administration des Ig HBV pour la prévention de l'hépatite B est alors indiquée dans les situations suivantes :

- en post-exposition, après une contamination accidentelle, par exemple :
  - contact avec le sang ou les sécrétions d'une personne porteuse de l'antigène HBs (AgHBs) (exposition professionnelle par exemple) ;
  - contact sexuel avec une personne porteuse de l'AgHBs.
- en pré-exposition pour la protection des personnes non immunisées et exposées de façon récurrente, en attente de l'efficacité vaccinale, par exemple :
  - personnes hémodialysées ;
  - présence dans l'entourage immédiat (famille) d'une personne présentant une infection aiguë ou chronique par le VHB.

L'efficacité de cette immunisation passive par les Ig HBV pour prévenir les infections aiguës et chroniques est bien établie, même si sa mesure n'est pas très précise (probablement supérieure à 75 % chez l'adulte) [4-12]. Cette immunisation passive est toujours associée à la vaccination. Aucun risque spécifique consécutif à l'administration des Ig HBV n'a été identifié jusqu'à ce jour.

La posologie pour la prévention de l'hépatite B en cas d'exposition accidentelle chez un patient non immunisé est au minimum de 500 UI (cette dose peut être augmentée si le risque est évalué comme très important). Les Ig VHB doivent être administrées dès que possible de préférence dans les 24 à 72 heures qui suivent l'exposition.

Pour les sujets non immunisés qui ont besoin d'une protection continue contre l'infection par le VHB, l'immunoprophylaxie repose sur l'administration tous les deux mois (et jusqu'à séroconversion après vaccination) de 8 à 12 UI/kg d'Ig VHB, avec un maximum de 500 UI [13].

### Références

- [1] Cholongitas E, *et al.* Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with new nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14(5): 479-87.
- [2] Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2012; 67(1): 37-44.
- [3] Zuckerman JN. Review: hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol.* 2007; 79(7): 919-21.
- [4] Desmyter J, Bradburne AF, Vermylen C, Daneels R, Boelaert J. Hepatitis-B immunoglobulin in prevention of HBs antigenaemia in haemodialysis patients. *Lancet.* 1975; 2(7931): 376-77.
- [5] Grady GF, Lee VA. Hepatitis B immune globulin--prevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel. *N Engl J Med.* 1975; 293(21): 1067-70.

- [6] Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Wright EC, Zimmerman HJ. Passive-active immunity from hepatitis B immune globulin. Reanalysis of a Veterans Administration cooperative study of needle-stick hepatitis. The Veterans Administration Cooperative Study Group. *Ann Intern Med.* 1979;91(6):813-18.
- [7] Mitsui T, *et al.* Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology.* 1989;10(3):324-27.
- [8] Kleinknecht D, *et al.* Prevention of hepatitis B in hemodialysis patients using hepatitis B immunoglobulin. A controlled study. *ClinNephrol.* 1977;8(3):373-76.
- [9] Prince AM, *et al.* Hepatitis B "immune" globulin: effectiveness in prevention of dialysis-associated hepatitis. *N Engl J Med.* 1975; 293(21): 1063-67.
- [10] Roumeliotou-Karayannis A, *et al.* Post-exposure active immunoprophylaxis of spouses of acute viral hepatitis B patients. *Vaccine.* 1985;3(1):31-4.
- [11] Seeff LB, *et al.* Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med.* 1978;88(3):285-93.
- [12] Winsnes R, Siebke JC. Efficacy of post-exposure prophylaxis with hepatitis B immunoglobulin in Norway. *J Infect.* 1986; 12(1): 11-21.
- [13] Core SPC (Summary of Product Characteristics) for human derived hepatitis-B immunoglobulin for intramuscular use.  
Disponible sur  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003324.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003324.pdf) (consulté le 27/08/14).

## 8 - Recommandations

Le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- **que le contrôle du titre des anticorps anti HBs après vaccination contre l'hépatite B soit limité aux situations suivantes :**
  - personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques ;
  - personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...)
  - personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;
  - partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ;
- **qu'en cas de non-réponse à un schéma de vaccination standard correctement réalisé chez les personnes immunocompétentes et après s'être assuré de l'absence de portage chronique, soit pratiquée(s) 1 à 3 injections supplémentaires de vaccin hépatite B suivie chacune d'un dosage du titre des anticorps 4 à 8 semaines plus tard. L'obtention d'un taux d'anticorps  $\geq 10$  UI/l fera interrompre la procédure et aucun contrôle ou injection supplémentaire de vaccin hépatite B ne sera requis par la suite ;**
- **que dans les situations d'immunodépression, des schémas vaccinaux spécifiques en primo-vaccination soient privilégiés, selon les recommandations du rapport vaccination des immunodéprimés du HCSP [1]. Dans ces situations, des contrôles annuels des AC antiHBS doivent être réalisés pour le cas échéant proposer des injections de rappel afin de maintenir un taux d'anticorps  $\geq 10$  UI/l.**

Le HCSP souligne qu'en cas de non-réponse à un schéma intensifié, aucun schéma vaccinal alternatif ne peut être proposé en l'état actuel des connaissances.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande de plus que :

- **des études soient conduites en vue de pouvoir proposer des schémas alternatifs ;**
- **pour les non-répondeurs à la vaccination (après avoir reçu au moins 6 doses de vaccin), une conduite soit proposée au cas par cas par le médecin du travail ou le spécialiste avec une évaluation précise du risque d'exposition au virus de l'hépatite B.**

### Référence

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 12 juillet 2012.  
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322> (consulté le 19/09/2014).

## GLOSSAIRE

<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ANRS</b>	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>CSMT</b>	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé
<b>DO</b>	Déclaration obligatoire
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la santé publique
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>SG-HCSP</b>	Secrétariat général du HCSP
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B

## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE</b>	<b>3</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>4</b>
1- Introduction	5
2 - Rappels sur la vaccination hépatite B	5
2.1 – Efficacité immunologique du vaccin de l'hépatite B	5
2.1.1 - <i>Réponse humorale</i>	5
2.1.2 - <i>Réponses immunes cellulaires au vaccin de l'hépatite B</i>	5
2.2 - Efficacité clinique	6
3 - Problématique des « non-répondeurs » en clinique	9
3.1 - Populations concernées	9
3.2 - Conduite à tenir devant un non-répondeur	9
3.2.1 - <i>Vaccination des professionnels de santé</i>	10
3.2.2 - <i>Autres situations cliniques nécessitant un contrôle de l'immunité</i>	11
4 - Vaccins disponibles en France, schémas vaccinaux possibles	13
5 - Tolérance des vaccins de l'hépatite B chez les personnes potentiellement « non-répondeurs »	16
6 - Recommandations existantes dans d'autres pays	20
7 - Alternatives à la vaccination (immunoglobulines, antiviraux...)	21
8 – Recommandations	23
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>24</b>
<b>TABLEAUX &amp; FIGURES</b>	
Algorithme pour le contrôle de l'immunisation des professionnels de santé	10
Algorithme pour le contrôle de l'immunisation post-vaccination contre l'hépatite B	12
Tableau 1 - Liste des vaccins contre l'hépatite B disponibles en France en 2014 Vaccins monovalents	13
Tableau 2 - Liste des vaccins contre l'hépatite B disponibles en France en 2014 Vaccins combinés	14