

AVIS

relatif à la problématique des non-répondeurs dans le cadre de la vaccination contre l'hépatite B

7 novembre 2014

Les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) sont composés de l'AgHBs et induisent la production d'anticorps (Ac) anti-HBs dirigés contre la protéine d'enveloppe du virus.

Les conditions de satisfaction de l'obligation vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B chez les professionnels de santé ont été récemment modifiées [1]. Au cours de l'expertise qui a conduit à cette modification, 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.

Cette situation concerne également les immunodéprimés et certaines populations exposées au VHB.

Ces faits justifient la rédaction d'un avis qui s'appuie sur un rapport.

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 ou M12 selon le schéma vaccinal), après s'être assuré de l'absence de portage chronique par le contrôle de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc.

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 d'une simple dose de vaccin hépatite B doit permettre de différencier une personne « non répondeuse » d'une personne chez qui une réponse anamnesticque peut être obtenue et qui est étiquetée à tort « non répondeuse ».

Cet avis a pour but de préciser les situations à risque et la conduite à tenir en cas de non-réponse.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération :

- **l'efficacité immunologique du vaccin hépatite B avec une réponse** chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %). 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 non-réponse à la vaccination sont : homme >30 ans, et femme >40 ans, surpoids, tabagisme, consommation excessive d'alcool, existence d'une co-morbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs) ;
- **l'efficacité clinique du vaccin hépatite B** au niveau individuel mais également au niveau collectif, permettant de réduire la prévalence des sujets porteurs de l'AgHBs, et donc de diminuer le nombre de sujets potentiellement contaminants, entraînant ainsi 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) ;

- **la problématique des « non-répondeurs » en clinique** ne se pose que dans certaines populations à risque d'exposition et/ou à risque de non-réponse, y compris les personnes immunodéprimées, pour lesquelles le dosage des Ac 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 Ac anti-HBs après vaccination ;
- **les données en matière de réponse immune induite par la répétition des doses de vaccin chez les non-répondeurs au schéma initial ;**
- **le manque d'études permettant de comparer l'association de vaccin hépatite A/hépatite B au vaccin hépatite B monovalent chez les non-répondeurs, ainsi que le libellé d'AMM du vaccin Fendrix® (non commercialisé en France) ;**
- **les vaccins disponibles en France et les schémas vaccinaux possibles rappelés dans les tableaux I et II du rapport joint à cet avis ;**
- **la tolérance des vaccins hépatite B chez les personnes potentiellement non répondeuses** : 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 ;
- **les recommandations existantes dans d'autres pays ;**
- **les alternatives à la vaccination** en particulier l'administration d'immunoglobulines humaines spécifiques anti-VHB (Ig VHB).

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 ;
 - personnes immunodéprimées ;
- qu'en cas de non-réponse à un schéma standard correctement réalisé chez les personnes immunocompétentes et après s'être assuré de l'absence de portage chronique (contrôle de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBc), soit pratiquée(s) 1 à 3 injections supplémentaires de vaccin (jusqu'à 6 injections au total) suivie chacune d'un dosage des anticorps 4 à 8 semaines plus tard. L'obtention d'un taux d'anticorps ≥ 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 et de l'hémodialysé, des schémas vaccinaux spécifiques en primo-vaccination soient privilégiés, selon les recommandations du rapport vaccination des immunodéprimés du HCSP [2]. Dans ces situations, des contrôles annuels des Ac anti-HBs doivent être réalisés pour, le cas échéant, proposer des injections de rappel afin de maintenir un taux d'anticorps ≥ 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.

Le CTV a tenu séance le 25 septembre 2014 : 15 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 1 abstention, 0 vote contre.

Motif de l'abstention : « Réticence vis-à-vis d'un système fondé sur une "dictature" de la sérologie dont on éprouve régulièrement la rigidité et la difficulté d'interprétation, sur appels des médecins du travail notamment. La proportion des non-répondeurs est trop importante ; les vaccinations supplémentaires sont mal vécues et ne "regagnent" qu'une faible partie d'entre eux...

La protection contre le virus de l'hépatite B est de nature cellulaire, même si un titre suffisant (>10mUI/ml) est bien corrélé à l'efficacité; mais inversement un titre moindre ne permet pas de dire qu'un sujet n'est pas protégé. Une personne vaccinée suivant le protocole 2 injections + rappel est protégée dans presque tous les cas. L'étude rétrospective de West effectuée chez plusieurs dizaines de millions de vaccinés avant 2000 avait montré qu'il n'y avait guère d'échec... »

La CSMT a tenu séance le 7 novembre 2014 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] 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.

Disponible sur

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830751&fastPos=5&fastReqId=1627103504&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte> (consulté le 19/09/2014).

[2] 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).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 7 novembre 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr