

AVIS

relatif aux schémas vaccinaux accélérés contre l'hépatite B par les vaccins ENGERIX B® 20 microgrammes/1 ml et GENHEVAC B Pasteur® 20 microgrammes/0,5 ml

20 février 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 15 octobre 2013 une saisine de la Direction générale de la santé relative aux schémas vaccinaux contre l'hépatite B à suivre dans le cas où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable.

Il est demandé au HCSP du fait des différents schémas existant et afin d'harmoniser la conduite à tenir, de définir :

- le schéma de primo-vaccination le plus approprié dans les situations où une protection vaccinale contre l'hépatite B doit être rapidement obtenue ;
- la nécessité ou non d'une 4^e dose pour maintenir une protection vaccinale de longue durée et, si oui, dans quel délai cette dose doit être injectée.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

1) Les situations cliniques qui peuvent être concernées

Les populations adultes non préalablement vaccinées, n'ayant pas de marqueur de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc) et devant être rapidement protégées sont les suivantes :

- personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou élevée ;
- personnes détenues ;
- patients en attente de greffe d'organe solide (greffe de foie) ;
- étudiants des écoles médicales et paramédicales et professionnels visés par les arrêtés du 6 mars 2007 et du 15 mars 1991 [1,2]. En règle générale, ils doivent être vaccinés par le schéma standard M0, M1, M6 qui reste la référence. **A titre exceptionnel**, un schéma accéléré peut leur être proposé lorsqu'une protection doit être rapidement obtenue.

Un schéma accéléré peut aussi être envisagé au cas par cas chez des adultes à risque élevé d'exposition au virus de l'hépatite B (VHB) si le rapprochement des injections sur une courte période est susceptible de favoriser l'immunisation.

2) L'immunogénicité comparée des deux schémas de primo-vaccination accélérés

Deux schémas accélérés de primo-vaccination contre l'hépatite B disposent d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils comportent trois injections réalisées à J0, J7-J10, J21 ou à J0, M1, M2 et un rappel à 12 mois.

Des études comparant ces deux schémas de primo-vaccination accélérés ont été réalisées pour les vaccins ENGERIX B® 20 microgrammes/1 ml et GENHEVAC B PASTEUR® 20 microgrammes/0,5 ml.

ENGERIX B® 20 microgrammes/1 ml [3]

L'étude a comparé chez 192 sujets en bonne santé, l'immunogénicité des schémas de primo-vaccination J0, J7, J21 et M0, M1, M2 suivie d'une injection de dose de rappel 1 an après la 1^{ère} dose vaccinale pour chacun des deux schémas.

Vingt-huit jours après le début de la vaccination, un titre protecteur en anticorps anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) était obtenu chez 65,2 % des sujets vaccinés par le schéma J0, J7, J21 et chez seulement 15 % des sujets vaccinés par le schéma M0, M1, M2, ces derniers n'ayant reçu que la première dose vaccinale.

Un an après la 1^{ère} dose de vaccin (avant l'injection de dose de rappel), plus de 90 % des sujets ont un titre en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml (respectivement 90,4 % après le schéma J0, J7, J21 *versus* 91,8 % après le schéma M0, M1, M2). Un mois après administration d'une 4^e dose (rappel) 98,6 % et 95,8 % des sujets ont un titre en anticorps anti HBs ≥ 10 mUI/ml.

GENHEVAC B PASTEUR® 20 microgrammes /0,5 ml [4]

L'étude a comparé l'immunogénicité chez 270 sujets en bonne santé, de deux schémas de primo-vaccination : J0, J10, J21 et M0, M1, M2 suivie d'une injection de dose de rappel 1 an après la 1^{ère} dose vaccinale pour chacun des deux schémas.

Vingt-huit jours après le début de la vaccination, un titre protecteur en anticorps anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) était obtenu chez 60,6 % des sujets vaccinés à J0, J10, J21, et chez seulement 18 % des sujets vaccinés selon le schéma M0, M1, M2, ayant reçu une seule dose vaccinale lors du titrage des Ac anti HBs.

Un an après la 1^{ère} dose, avant l'injection de rappel, plus de 90 % des sujets ont des titres en anticorps anti HBs ≥ 10 mUI/ml (respectivement 92,9 % *versus* 94,8 %). Un mois après administration d'une dose de rappel plus de 99 % des sujets ont des titres en anticorps ≥ 10 mUI/ml (respectivement 99 % *versus* 100 %).

Avec les deux vaccins, le schéma de primo-vaccination accéléré J0, J7-J10, J21 permet d'obtenir quatre semaines après le début de la primo-vaccination une protection chez la majorité des personnes vaccinées. A un an, avant l'injection de rappel, plus de 90 % des personnes vaccinées ont des anticorps à titre protecteur. Ceci témoigne d'une activation progressive du système immunitaire (« priming ») qui permettra d'assurer une protection en cas d'exposition au VHB avant la dose de rappel dans la mesure où la période d'incubation de la maladie est de 4 à 28 semaines en moyenne. Pour les deux schémas, l'injection de rappel à 12 mois permet une augmentation importante des titres en anticorps anti-HBs et ainsi une protection à long terme.

Au total,

Le schéma de primo-vaccination accéléré J0, J7, J21 avec le vaccin ENGERIX B® 20 microgrammes/1 ml et J0, J10, J21 avec le vaccin GENHEVAC B Pasteur® 20 microgrammes /0,5 ml, permet d'obtenir quatre semaines après le début de la primo-vaccination des anticorps anti-HBs à un titre protecteur chez plus de la moitié des personnes vaccinées. L'injection de rappel à 12 mois est indispensable pour la protection à long terme.

Même si près de 40 % de personnes n'ont pas développé d'Ac anti-HBs à titre protecteur quatre semaines après le début de la primo-vaccination, la proportion de personnes séro-protégées avant le rappel dépasse 90 %.

Le schéma de primo-vaccination accéléré utilisé jusqu'à présent (M0, M1, M2) procure une protection de niveau comparable mais retardée par rapport au schéma précédent.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande

- l'abandon chez les adultes du schéma accéléré antérieur (M0, M1, M2 et rappel à M12) ;
- pour les situations listées au point 1, l'application d'un schéma accéléré comportant l'administration en primo-vaccination de trois doses en 21 jours, selon les AMM des deux

vaccins concernés. Afin d'assurer une protection au long cours, le rappel à 12 mois est indispensable ;

- la réalisation d'un contrôle des Ac anti-HBs un mois après la dose de rappel à 12 mois dans les situations nécessitant de dépister les non-répondeurs à la vaccination (patients en attente de greffe d'organe solide, professionnels de santé) ;
- pour les personnes qui seraient victimes d'un accident d'exposition au virus de l'hépatite B (par voie sanguine ou par voie sexuelle) dans la période séparant la fin de la primo-vaccination de l'administration du rappel, de faire pratiquer en urgence un dosage d'Ac anti-HBs. La conduite à tenir (administration en urgence d'immunoglobulines) sera décidée en fonction du résultat de ce dosage et du statut VHB de la personne source.

Ce schéma vaccinal accéléré ne s'applique pas :

- aux personnes immunodéprimées pour lesquelles des schémas spécifiques sont proposés ;
- aux enfants voyageurs pour qui le risque d'exposition est faible et compatible avec un schéma de vaccination classique.

Le CTV a tenu séance le 6 février 2014 : 14 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 20 février 2014 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique. Disponible sur

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20070321&numTexte=38&pageDebut=05172&pageFin=05172 (consulté le 31/01/2014).

[2] Arrêté du 15 mars 1991 fixant la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné. Disponible sur

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000536663&fastPos=41&fastReqId=1451765284&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte> (consulté le 31/01/2014).

[3] Bock HL, Loscher T, Scheiermann N, et al: Accelerated schedule for hepatitis B immunization. J Travel Med, 1995; 2(4): 213-17.

[4] Marchou B, Excler JL, Bourderieux C, et al: A 3-Week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing Accelerated and classic vaccination schedules. J Infect Dis, 1995; 172: 258-60.

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

Le 20 février 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr