

## AVIS

### relatif aux tensions d'approvisionnement de vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B

14 février 2017

Le Directeur général de la santé (DGS) a saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en date du 19 janvier 2017 à la suite d'informations reçues concernant l'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A et contre l'hépatite B. Il est demandé au HCSP de prioriser les recommandations de vaccination contre l'hépatite B. Il est également demandé de considérer la révision des recommandations restrictives faites en 2006 concernant le vaccin HBVAXPRO 5 microgrammes.

#### **Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :**

- La situation actuelle et les perspectives d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A selon les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Il est considéré que la situation d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A n'a pas évolué depuis l'avis du HCSP en date du 19 mai 2016, actualisant l'avis du 15 juin 2015 [1].

- La situation actuelle et les perspectives d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite B selon les données de l'ANSM

À la suite d'un problème lors de la fabrication de la valence hépatite B, la firme GSK a informé, en décembre 2016, les autorités d'une rupture de stocks sur l'ensemble de l'année 2017 du vaccin Engerix B20® destiné aux personnes âgées de 16 ans et plus.

L'ANSM étudie d'ores et déjà différentes pistes d'importation pour résoudre ces difficultés d'approvisionnement mais des tensions sont cependant susceptibles d'être observées en fonction des stocks disponibles et des dates des approvisionnements.

- **Les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite A**

L'avis du HCSP en date du 19 mai 2016, actualisant l'avis du 15 juin 2015 [1] :

- a révisé les schémas vaccinaux dans une perspective d'une meilleure gestion des stocks de vaccins :
  - Toute nouvelle vaccination initiée durant la période de pénurie se fait par une seule dose. L'administration de la seconde dose ne sera envisagée qu'après retour à la normale de l'approvisionnement, en respectant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle des différents vaccins.
  - Les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A ne recevront une seconde dose que lors du retour à la normale de l'approvisionnement. Les personnes

immunodéprimées ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A pourront recevoir une seconde dose : en effet la persistance de l'immunité après une seule dose est incertaine dans leur cas.

- Les personnes ayant déjà reçu deux doses de vaccin (quel que soit le délai entre les deux doses) ne recevront pas de rappel même s'ils sont à nouveau en situation d'exposition.
- a défini les priorités en matière de personnes à vacciner :
  - Les enfants âgés de 1 an et plus, nés de parents issus de pays de haute endémicité de l'hépatite A : ils ne sont prioritaires pour cette vaccination que dans la perspective d'un séjour proche dans leur pays d'origine.
  - Les personnes de l'entourage d'un ou plusieurs cas confirmés, conformément aux recommandations inscrites au calendrier vaccinal :
    - en milieu familial ;
    - en collectivités
  - les voyageurs (âgés de 1 an et plus) ne doivent être considérés comme prioritaires pour cette vaccination que si les conditions de leur séjour les exposent à un risque élevé de contamination par le virus de l'hépatite A. Les adultes nés avant 1945 ne seront vaccinés qu'après une sérologie prouvant leur absence d'immunisation ;
  - Les personnes immunodéprimées exposées ;
  - Les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique. La pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée pour les patients adultes ;
  - Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) exposés et non immunisés (la pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée).
- Le HCSP a par ailleurs déconseillé :
  - L'utilisation de double dose de vaccins pédiatriques pour vacciner les adultes.
  - L'utilisation du vaccin combiné hépatite A-hépatite B, dont les réserves ne permettent pas de compenser le déficit en vaccins contre l'hépatite A.

**Ces recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite A restent d'actualité.**

### ➤ **Les recommandations vaccinales concernant l'hépatite B [2] :**

La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :

- l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
- et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

#### **a) Recommandations générales**

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez tous les nourrissons.

Un rattrapage vaccinal est recommandé chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention. Dans ce contexte, pour les adolescents de 11 ans à 15 ans révolus, un schéma simplifié à deux injections séparées de six mois peut être utilisé.

Pour les nourrissons, l'utilisation d'un vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule

injection aux âges de 2 mois, 4 mois et 11 mois, selon le nouveau schéma vaccinal introduit en 2013 [2].

Le HCSP rappelle que tous les vaccins contre l'hépatite B actuellement disponibles en France sont interchangeable, une 1<sup>ère</sup> dose pouvant être faite avec une spécialité, les suivantes avec une autre.

### **b) Recommandations particulières**

Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et d'adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier qu'il convient de souligner :

- Les enfants et les adolescents accueillis dans les services et les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées
- Les enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité.

Sont en outre concernés les catégories de personnes suivantes :

- nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs
- enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques
- personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
- usagers de drogues par voie parentérale
- voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie pour l'hépatite B [3]
- personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie pour l'hépatite B
- 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
- personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
- partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
- personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La pratique de rappels systématiques n'est pas recommandée. Mais ceci ne s'applique pas aux patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et aux personnes immunodéprimées exposées au risque chez lesquels une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps anti HBs est inférieur au seuil protecteur (10 mUI/ml), quel que soit l'âge.

### **c) En milieu professionnel**

La liste exhaustive, selon le calendrier vaccinal en vigueur [2] des personnes qui, dans le cadre de leur exercice professionnel font l'objet d'une obligation ou d'une recommandation vaccinale contre l'hépatite B est mentionnée à l'annexe 1.

L'article L.3111-4 du code de la santé publique (CSP) rend obligatoire l'immunisation contre l'hépatite B pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination et pour les élèves ou étudiants se préparant à l'exercice de certaines professions de santé, afin de les protéger de cette infection. Il prévoit également que cette immunisation des professionnels ait pour objectif de protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant [4].

La liste des établissements ou organismes de soins ou de prévention, publics ou privés où l'obligation s'applique est précisée par l'arrêté du 15 mars 1991. Les personnes exerçant dans l'un de ces établissements et exposées à un risque de contamination doivent être immunisées contre cette infection si le médecin du travail évalue que l'exposition de cette personne à ce risque le justifie.

L'arrêté du 6 mars 2007 [5] dresse la liste des élèves et étudiants soumis à une obligation d'immunisation. Cette liste est la suivante :

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme ;

- autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, aide-soignant, ambulancier, auxiliaire de puériculture, technicien en analyses biomédicales, assistant dentaire.

L'arrêté du 2 août 2013 [6] stipule dans son article 2 que « les élèves ou étudiants mentionnés à l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté du 6 mars 2007 susvisé sont soumis aux obligations d'immunisation mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique. Au moment de leur inscription dans un établissement d'enseignement et, au plus tard, avant de commencer leurs stages dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, ils apportent la preuve qu'ils satisfont aux obligations d'immunisation mentionnées à l'article L. 3111-4. À défaut, ils ne peuvent effectuer leurs stages ». Cet arrêté modifie par ailleurs les modalités de preuve de l'immunisation contre l'hépatite B par un contrôle sérologique systématique. Il incite à rechercher un portage chronique de l'antigène HBs chez les personnes vaccinées qui n'ont pas répondu ou mal répondu à la vaccination. Il détermine également la conduite à tenir face à une personne non répondeuse à la vaccination. Si malgré les injections complémentaires (correspondant généralement à un total de 6 doses, sauf cas particuliers), la personne présente toujours un taux d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml elle est considérée comme « non répondeuse » à la vaccination. Elle pourra être admise dans un établissement d'enseignement ou en poste, mais elle sera soumise à une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B.

- En outre, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée 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, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets). À titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs... Le contrôle de l'immunité doit être effectué pour ces personnes.
- Enfin, l'article L. 3111-4-1 du code de la santé publique prévoit une obligation de vaccination contre l'hépatite B pour les thanatopracteurs.

**Les vaccins hépatite B ou combinés hépatite A/hépatite B potentiellement utilisables en France sont présentés dans le tableau ci-dessous.**

Nom déposé (DCI)	Laboratoire pharmaceutique	Dosage en antigène/volume	Indications/Âge d'utilisation	Schémas vaccinaux
Vaccin monovalent de l'hépatite B				
ENGERIX B 10 µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie	GlaxoSmithKline	10 µg/0,5 ml	Naissance jusqu'à l'âge de 15 ans	0, 1, 6 mois 0, 1, 2, 12 mois NN de mère porteuse antigène HBs : - 1 dose à la naissance puis 1 et 6 mois - préma < 32 sem ou poids < 2 kg : 1 dose à la naissance puis 1, 2 et 6 mois
ENGERIX B 20 µg/1 ml suspension injectable en seringue préremplie	GlaxoSmithKline	20 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus	0, 1 et 6 mois Adultes (>18 ans) : 0, 7, 21 jours, 12 mois 11-15 ans : 0, 6 mois Insuffisants rénaux >16 ans : 4 fois 2 doses : 0, 1, 2 et 6 mois
FENDRIX B 20 µg/1 ml * suspension injectable	GlaxoSmithKline	20 µg/0,5 ml **	Adolescents et adultes > 15 ans ayant une insuffisance rénale	0, 1, 2, 6 mois
HBVAXPRO 5 µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie <sup>§</sup>	MSD Vaccins	5 µg/0,5 ml	Naissance jusqu'à l'âge de 15 ans	0, 1, 6 mois 0, 1, 2, 12 mois NN de mère porteuse antigène HBs : - 1 dose à la naissance puis 1 et 6 mois - préma < 32 sem ou poids < 2 kg : 1 dose à la naissance puis 1, 2 et 6 mois
HBVAXPRO 10 µg/1 ml suspension injectable en seringue préremplie	MSD Vaccins	10 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus	0, 1, 6 mois
HBVAXPRO 40 µg/1 ml suspension injectable en flacon	MSD Vaccins	40 µg/1 ml	Adultes dialysés ou en attente de dialyse	0, 1, 6 mois
Vaccin bivalent de l'hépatite A et de l'hépatite B				
Twinrix Enfant suspension injectable	GlaxoSmithKline	Virus hépatite A : 360 U/0,5 ml Antigène de surface de l'hépatite B : 10 µg/0,5 ml	Sujets de 1 à 15 ans	0, 1, 6 mois
Twinrix Adulte suspension injectable	GlaxoSmithKline	Virus hépatite A : 720 U/1 ml Antigène de surface de l'hépatite B : 20 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus	0, 1, 6 mois Adultes (>18 ans) : 0, 7, 21 jours, 12 mois
Ambirix * suspension injectable	GlaxoSmithKline	Virus hépatite A : 720 U/1 ml Antigène de surface de l'hépatite B : 20 µg/1 ml	Sujets de 1 à 15 ans	0, 6-12 mois

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

\* non commercialisé en France

\*\*Avec adjuvant ASO4

## **Le HCSP définit les populations prioritaires à vacciner contre l'hépatite B dans le contexte des tensions d'approvisionnement actuelles.**

Le HCSP considère que :

- **Les personnes qui dans le cadre de leur exercice professionnel sont soumises à l'obligation vaccinale doivent être vaccinées en priorité. La liste exhaustive est fournie en annexe 1.**
  - **Ceci concerne notamment les professionnels de santé :**
    - Les personnes qui, dans un établissement ou un organisme public ou privé, de prévention, de soins ou hébergeant des personnes âgées, exercent une activité professionnelle les exposant ou exposant les personnes dont elles sont chargées à des risques de contamination ;
    - Les élèves ou les étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé listées dans l'arrêté du 6 mars 2007.
  - Les militaires à l'incorporation, pour lesquels la vaccination contre l'hépatite B est réglementaire, font également partie des priorités [7]. Les militaires susceptibles d'être affectés à des opérations extérieures (OPEX) sont également systématiquement vaccinés contre l'hépatite A.
- **Parmi les personnes non soumises à l'obligation vaccinale, les priorités sont les suivantes :**
  - Dans le cadre professionnel les personnes qui, dans le cadre d'activités rémunérées ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets).
  - En dehors du cadre professionnel et en raison de l'importance de l'exposition au risque, sont à vacciner en priorité :
    - Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs
    - Les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
    - Les usagers de drogues par voie parentérale
    - Les personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie pour l'hépatite B
    - Les personnes dialysées ou présentant une insuffisance rénale chronique
    - Les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules
    - Les personnes de l'entourage d'une personne porteuse chronique de l'antigène HBs
    - Les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
    - Les personnes détenues.

## **Le HCSP demande de reconsidérer l'utilisation actuelle des différents vaccins disponibles.**

**Il prend acte de la disponibilité des vaccins hexavalents**, ce qui permet la poursuite sans modification de la vaccination des nourrissons, selon le calendrier vaccinal en cours [2].

**Il remarque que l'approvisionnement prévu en vaccin Engerix B10® est censé couvrir 90 % des besoins.** La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B est aussi couverte par les vaccins hexavalents et les enfants sont peu représentés dans les populations à risque prioritaires. Dans ce contexte, il est proposé de favoriser la production d'Engerix B20® fortement déficitaire au lieu de celle d'Engerix B10®.

### **1. Il révisé les recommandations relatives à l'utilisation restrictive du vaccin HBVAXPRO® 5 µg/ml.**

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France en date du 20 janvier et du 23 juin 2006 [8] avait recommandé de surseoir à l'utilisation du vaccin HBVAXPRO® pour l'immunisation active des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B. Cette recommandation faisait suite à la mise en évidence d'une insuffisance d'immunogénicité de la valence hépatite B contenue dans le vaccin HEXAVAC®, ayant conduit au retrait du marché de ce vaccin. La valence de vaccin HBVAXPRO® 5µg était identique à celle contenue dans le vaccin HEXAVAC®.

Or, il s'avère :

- Que ce vaccin possède une AMM pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus de virus de l'hépatite B chez les sujets de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans considérés à risque d'exposition au virus de l'hépatite B. Cette AMM inclut les nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B, ainsi que la prophylaxie post exposition (piqûre avec une aiguille contaminée) [9].
- Qu'après une modification des procédures de fabrication, la firme a réalisé un essai clinique comparant ce nouveau vaccin à celui produit selon les modalités initiales [Annexe 2]. Un mois après l'administration de la troisième dose, la moyenne géométrique des anticorps (MGT) obtenue avec le nouveau vaccin était non inférieure à celle du vaccin initial et se trouvait proche de critères de supériorité (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la MGT des anticorps à 0,94 au lieu de 1). Par ailleurs, si le pourcentage de répondeurs (taux d'AC  $\geq$  10 mUI/ml) et de bons répondeurs (taux d'AC  $\geq$  100 mUI/ml) était comparable entre les deux vaccins (supérieur à 95 % et à 90 % respectivement), la MGT des anticorps était plus élevée avec le nouveau vaccin : 843,7 [680,8 à 1045,5] versus 670,1 [549,2 à 817,5].
- Ce vaccin est utilisé sous le nom de RECOMBIVAX dans de nombreux pays dont les États-Unis d'Amérique. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin RECOMBIVAX® [10] mentionne que l'efficacité protectrice du vaccin RECOMBIVAX HG 5µg a été démontrée chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs et de l'antigène HBe. Dans un essai clinique, sur 130 enfants ayant reçu à la naissance une dose d'immunoglobulines anti HBs suivie du schéma de vaccination à 3 doses de RECOMBIVAX HB®, 96 % n'ont pas présenté d'infection chronique lors d'un suivi de 9 mois. Par rapport aux pourcentages issus des données historiques de nouveau-nés non traités, l'efficacité protectrice vis-à-vis d'une infection chronique est estimée à 95 %.

**Le HCSP recommande donc que le vaccin HBVAXPRO 5µg puisse être utilisé sans restriction chez les nouveau-nés, y compris pour ceux nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B.**

## 2. De plus, le HCSP :

### ➤ Envisage des alternatives possibles à l'utilisation du vaccin Engerix B20®

Outre ce vaccin, actuellement en rupture d'approvisionnement du fait d'un problème de fabrication au niveau de la firme, un autre vaccin doté d'une AMM pour l'adulte est actuellement commercialisé en France, le vaccin HBVAXPRO® 10µg. **Le HCSP demande aux autorités de santé d'obtenir de la firme produisant ce vaccin la mise à disposition de doses supplémentaires de ce vaccin permettant de pallier à la pénurie de vaccin Engerix B20®.**

### ➤ Considère la problématique particulière de la vaccination des adultes porteurs d'une insuffisance rénale chronique

Ceci concerne les insuffisants rénaux chroniques, pré-hémodialysés ou hémodialysés, les patients en attente de greffe rénale ou d'une greffe autre. L'Agence de la biomédecine (ABM) estime à 11 000 le nombre de nouveaux patients qui ont débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour insuffisance rénale terminale en 2014 [11]. Si l'on ajoute les nouveaux patients en insuffisance rénale et qui ne nécessitent pas encore de suppléance, cela représenterait une population de 22 000 patients (données du laboratoire GSK). Pour ces patients, les recommandations sont d'administrer 4 doses de 40 µg (0, 1 mois, 2 mois et 6 mois), de procéder à un contrôle annuel des anticorps anti HBs et de revacciner lorsque le taux d'AC est < 10 mUI/ml [12].

- Le vaccin HBVAXPRO® 40 µg/ml répond à cette indication mais est peu disponible en France.
- Le vaccin FENDRIX B® 20 µg/1ml est indiqué pour la vaccination des adolescents et des adultes de plus de 15 ans ayant une insuffisance rénale, avec le même schéma vaccinal à 4 doses. Ce vaccin possède une AMM européenne centralisée mais n'est pas commercialisé en France.
- En pratique et compte tenu de cette situation, les adultes insuffisants rénaux sont le plus souvent vaccinés avec le vaccin ENGERIX B20® avec un schéma comportant l'administration de 4 fois 2 doses de vaccin. **L'obtention de 64 000 doses de vaccin FENDRIX B® 20 (nécessaires pour vacciner 16 000 patients) permettrait d'économiser annuellement 128 000 doses de vaccin ENGERIX B20®.**

**Ainsi le HCSP demande, afin d'économiser les doses de vaccins nécessaires à la vaccination des adultes, la mise à disposition effective des vaccins indiqués chez les insuffisants rénaux soit HBVAXPRO® 40 µg, et FENDRIX B® 20 µg et l'obtention du nombre de doses suffisantes pour vacciner la totalité de la population cible.**

### ➤ Prend en considération la possible utilisation d'un vaccin combiné hépatite A/hépatite B

Concernant la vaccination des adultes, le vaccin TWINRIX® adulte possède une AMM pour l'immunisation contre l'hépatite A des personnes âgées de 16 ans et plus avec un schéma vaccinal à 3 doses (0, 1 mois, 6 mois). Un schéma accéléré existe également pour les adultes de plus de 18 ans (0, 7 jours, 21 jours, 12 mois).

**Le HCSP demande la mise à disposition de doses suffisantes de ce vaccin afin que ce vaccin puisse être utilisé préférentiellement pour vacciner les personnes ayant une indication de vaccination contre l'hépatite A et contre l'hépatite B. Ceci concerne notamment les militaires.**

- **Le HCSP ne recommande pas l'utilisation de 2 doses de vaccin Engerix B10® pour vacciner les adultes.** Ce vaccin ne possède pas d'AMM pour les adultes.
- Enfin, le HCSP recommande que soient mises en œuvre dans les meilleurs délais les possibilités d'importation de vaccins hépatite B produits dans d'autres pays, prenant notamment en compte les doses pouvant être mises à disposition.



### **3. Dans le contexte de la vaccination obligatoire en milieu professionnel, le HCSP propose des mesures susceptibles d'économiser des doses de vaccins**

L'arrêté du 2 août 2013 [6] a substitué la preuve d'immunisation (donc de protection) à celle de vaccination. Les objectifs de cette mesure étaient à la fois de fournir au médecin du travail un taux d'anticorps anti HBs de référence (très utile en situation d'accident d'exposition au sang) et de dépister le portage chronique de l'antigène HBs, cause significative de mauvaise réponse à la vaccination. **Ces objectifs demeurent prioritaires et le but reste d'obtenir le nombre suffisant de doses de vaccins permettant de satisfaire aux exigences de l'obligation vaccinale.**

Toutefois, si cet objectif n'était pas atteint, il faut souligner :

- que les personnes non vaccinées auparavant seront prioritaires pour la vaccination ;
  - que, chez les vaccinés, il faut prendre en compte le fait que l'efficacité protectrice de la vaccination contre le VHB administrée à l'adulte jeune est supérieure à 95 % et que parmi les jeunes adultes ayant été vaccinés dans l'enfance et à l'adolescence, 98 % de ceux qui ont un taux d'anticorps anti-HBs < 10 UI/L sont en fait protégés [13].
- **Ainsi, pour les personnes qui font état d'une vaccination soit lors de l'embauche soit à l'entrée dans les filières de formation aux professions de santé, le HCSP recommande la pratique d'un dosage des anticorps anti HBs, selon les modalités prévues dans l'arrêté du 2 août 2013, et, en cas de taux insuffisant la recherche d'un portage chronique par la recherche de l'antigène HBs et de l'anticorps anti HBc (selon l'algorithme de l'instruction du 21 janvier 2014) [14].**
- **Concernant la vaccination :**
- **Les personnes ayant un taux d'AC anti HBs  $\geq 10$  mU/mL et  $\leq 100$  mUI/mL sont protégées et ne requièrent pas de dose supplémentaire. Si elles n'avaient pas reçu les 3 doses de vaccin recommandées, leur vaccination sera complétée après la fin de la période de pénurie.**
  - **Pour les personnes ayant un taux d'AC < 10 mUI/mL et vaccinées dans l'enfance ou à l'adolescence, après avoir exclu un portage chronique il est recommandé de repousser l'administration d'une dose supplémentaire (et le contrôle des anticorps anti HBs) à la fin de la période de pénurie. Elles pourront être admises ou maintenues en poste, ou autorisées à pratiquer leurs stages. Elles devront être informées de mesures à prendre pour réduire le risque d'accident exposant au sang (AES) et incitées à déclarer tout AES pour juger de l'éventuelle nécessité de l'injection d'immunoglobulines.**
  - **Les personnes ayant un taux d'AC < 10 mUI/mL et ayant reçu une vaccination récente à l'âge adulte seront considérées comme des non répondeurs (après exclusion d'un portage chronique). Elles recevront leurs doses supplémentaires après la fin de la période de pénurie. Elles pourront être maintenues en poste, sous réserve d'une surveillance annuelle des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B. Elles devront être informées de mesures à prendre pour réduire le risque d'AES et incitées à déclarer tout AES pour juger de l'éventuelle nécessité de l'injection d'immunoglobulines. Le médecin du travail, en fonction de l'évaluation du risque de contamination, pourra proposer des aménagements de postes voire une affectation à un poste non exposant (cf. algorithme décisionnel en annexe 4).**

Le schéma vaccinal habituel de l'hépatite B comporte 3 doses de vaccin administrées à 0, 1 mois et 6 mois. La 3<sup>e</sup> dose est censée assurer une protection au long cours. Deux études ont évalué la réponse immune provoquée par l'administration de 2 doses de vaccin Engerix B20® (Annexe 3). Les doses étaient administrées à 0 et 1 mois et le taux d'AC mesuré à 6 mois avant l'administration de la 3<sup>e</sup> dose. Les personnes ayant un taux d'AC  $\geq 10$  mUI/ml étaient considérées comme protégées.

- L'étude HBV-269 a utilisé plusieurs présentations du vaccin Engerix B20® (avec ou sans thiomersal) chez des adultes de 18 ans à 50 ans. Parmi les sujets ayant reçu la présentation actuelle du vaccin 85,2 % (IC95% : 79,1 - 90,1) des sujets ayant reçu 2 doses de vaccin à 0 et 1 mois étaient séroprotégés avant la dose de rappel de 6 mois. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps (MGC) était de 135,3 mUI/ml (IC95% : 107,4 - 170,4). Les résultats obtenus avec les 2 autres formulations du vaccin étaient similaires.
- L'étude HBV-270 a utilisé 3 lots consécutifs de vaccin Engerix B20® (formulation actuelle) chez des volontaires en bonne santé âgés de 18 ans à 40 ans. Dans cette étude les taux de séroprotection avant la dose de rappel de 6 mois étaient comparables entre les 3 lots : 89,6 % (IC95% : 84,2 - 93,6), 92,6 % (IC95% : 87,6 - 96,0) et 90,5 % (IC95% : 85,4 - 94,3)]. Les MGC d'anticorps étaient respectivement de 179,9 mUI/ml (IC 95% : 144,2 - 224,6), 201,9 mUI/ml (IC 95% : 161,7 - 252,3) et 185,5 mUI/ml (IC 95% : 147,2 - 233,7).

Ainsi, 5 mois après l'administration de 2 doses de vaccin Engerix B20®, 85 % à 92 % des personnes vaccinées sont séroprotégées. Les MGC des anticorps sont élevées allant de 135,3 à 201,9 mUI/ml avec une borne inférieure de l'IC95% de 107,4 mUI/ml. Ceci permet de présumer d'une protection permettant d'attendre la 3<sup>e</sup> dose qui permettra une immunisation au long cours.

Les données disponibles relatives au vaccin HBVAXPRO 10® ne permettent pas de conclure.

**Ainsi, au vu des résultats des études et dans la situation actuelle de tensions d'approvisionnement, les personnes seront vaccinées avec deux doses au lieu de trois dans le but d'économiser des doses de vaccin. Ces personnes nouvellement vaccinées avec le vaccin Engerix B20® pourront être admises en poste ou en stage 1 mois après l'administration de la 2<sup>e</sup> dose. La 3<sup>e</sup> dose (puis le contrôle des anticorps) sera administrée après la fin de la période de pénurie. Ces personnes doivent être informées des mesures à prendre pour réduire le risque d'AES et incitées à déclarer tout AES pour juger de l'éventuelle nécessité de l'injection d'immunoglobulines. Le médecin du travail, en fonction de l'évaluation du risque de contamination, peut proposer des aménagements de postes voire une affectation à un poste non exposant.**

- **Le recours à un schéma accéléré de vaccination qui nécessite 4 doses de vaccin n'est pas recommandé.**
- **La synthèse des populations prioritaires et un logigramme décisionnel pour les futurs professionnels de santé sont présentés en annexe 4.**
- **Les vaccins contre l'hépatite B ne seront plus disponibles en officine durant la période de pénurie. Le HCSP recommande que les services de santé au travail, de médecine universitaire et les centres publics de vaccination prennent toute disposition pour être en mesure de vacciner les personnes prioritaires ainsi définies.**
- **Une communication autour de cet avis comportant la liste des centres publics de vaccinations du département devra être mise en œuvre notamment auprès des professionnels de santé libéraux vaccinant habituellement des adultes ciblés par la vaccination hépatite B.**

**Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'évolution des connaissances.**

*Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour des Commissions spécialisées « Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques » et « Maladies transmissibles ». Aucun conflit d'intérêt identifié.*

*Avis validé par le Président du Haut Conseil de la santé publique.*

## Références

- 1- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de l'avis du 15 juin 2015 relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A. 19 mai 2016.  
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=560> (consulté le 14 février 2017).
- 2- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.  
Disponible sur [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf) (consulté le 14 février 2017).
- 3- Hépatite B. OMS. Centre des médias. Aide-mémoire n°204. Juillet 2016. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/> (consulté le 22 février 2017)
- 4- Modification de l'article L. 3111-4 du CSP par l'article 129 de la loi de modernisation de notre système de santé pour prendre en compte la vaccination altruiste des professionnels de santé.
- 5- 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/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000649302&categorieLien=id> (consulté le 14 février 2017).
- 6- 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 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830751&categorieLien=id> (consulté le 14 février 2017).
- 7- Calendrier vaccinal dans les armées. Vaccinations règlementaires hors professionnels de santé  
Disponible sur <http://www.defense.gouv.fr/content/download/464757/7396176/file/carte vaccins6.pdf> (consulté le 14 février 2017).
- 8- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section Maladies Transmissibles) relatif à la vaccination des nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B. Séances du 20 janvier et du 23 juin 2006.  
Disponible sur [www.hcsp.fr/explore.cgi/a\\_mt\\_200106\\_230606.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/a_mt_200106_230606.pdf) (consulté le 14 février 2017).
- 9- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit. Vaccin HBVAXPRO  
Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69352630> (consulté le 14 février 2017).
- 10- RECOMBIVAX HB® Hepatitis B Vaccine (Recombinant) Suspension for intramuscular injection.  
Disponible sur <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM110114.pdf> (consulté le 14 février 2017).
- 11- Réseau Epidémiologie, Information, Néphrologie (REIN). Rapport annuel 2014. Agence de la biomédecine. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf> (consulté le 22 février 2017)
- 12- Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 2° Edition. Décembre 2014.  
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> (consulté le 14 février 2017).
- 13- Spradling PR, Williams RE, Xing J, Soyemi K, Towers J. Serologic testing for protection against hepatitis B virus infection among students at a health sciences university in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:732-6.
- 14- Instruction DGS/RI1/RI2 n° 2014-21 du 21 janvier 2014 relative aux modalités d'application 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. Disponible sur [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-02/ste\\_20140002\\_0000\\_0079.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-02/ste_20140002_0000_0079.pdf) (consulté le 22 février 2017).

## **Annexe 1 : Vaccination hépatite B en milieu professionnel (référence : tableau synoptique du calendrier vaccinal 2016)**

### **Obligatoire (si exposé)**

- **Santé**

Étudiants des professions médicales, paramédicales ou pharmaceutiques

Professionnels des établissements ou organismes de prévention et/ou de soins (liste selon l'arrêté du 15 mars 1991) dont les services communaux d'hygiène et de santé

Personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contamination, manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être

Personnels des entreprises de transport sanitaire

- **Secours**

Personnels des services de secours et d'incendie (SDIS)

- **Services funéraires**

Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière, en lien avec des établissements de prévention ou de soins

Thanatopracteurs

- **Social et médico-social**

Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées

Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés

Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées

Personnels des services sanitaires de maintien à domicile pour personnes âgées

Personnels des établissements de garde d'enfants d'âge préscolaire (crèches, halte-garderie,...)

Personnels des établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance (dont les pouponnières)

- **Services aux particuliers**

Personnels des blanchisseries, en lien avec des établissements de prévention ou de soins

### **Recommandé**

- **Santé**

Professionnels libéraux n'exerçant pas en établissements ou organismes de prévention et/ou de soins

- **Secours**

Secouristes

- **Services funéraires**

Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière

- **Services aux particuliers**

Personnels des blanchisseries

Tatoueurs

- **Assainissement/ Environnement**

Égoutiers

Éboueurs

- **Police**

Policiers

- **Justice et administration pénitentiaire**

Personnels des établissements pénitentiaires (gardiens de prison).

## Annexe 2

### Etudes cliniques réalisées avec un nouveau procédé de production du vaccin hépatite B HBVAXPRO 5 Etude chez le nouveau-né

Résultats post D3 (M7)

Vaccine Antigen (Assay)	Parameter	Modified Process Hepatitis B Vaccine (N=283)		RECOMBIVAX HB™ (N=283)		GMT Ratio (95% CI) <sup>1</sup>	Noninferiority/ Superiority Criterion <sup>2</sup>	Conclusion
		n	Estimated Response <sup>3</sup>	n	Estimated Response <sup>3</sup>			
Anti-HBs (Hep B Eci)	GMT	191	329.54	187	657.66	1.26 (0.94, 1.69)	LB ≥ 0.67 LB ≥ 1.00	Noninferior Not superior

<sup>1</sup> Responses, the GMT ratio, and associated confidence intervals are based on a statistical analysis model adjusting for study center. GMTs are presented in units of mIU/mL.

<sup>2</sup> The lower bound of the 95% CI on the GMT ratio greater than the pre-specified clinically relevant values of 0.67 (i.e., a 1.5-fold decrease) and 1.00 (identity) allows for a conclusion of noninferior or superiority, respectively.

N = Number of subjects randomized in the vaccination group.  
n = Number of subjects contributing to the per-protocol analysis.  
CI = Confidence interval.  
GMT = Geometric mean titer.  
Hep B Eci = Hepatitis B enhanced chemiluminescence assay.  
LB = Lower Bound (of the 95% confidence interval).  
Anti-HBs = Antibody to hepatitis B surface antigen.

Résultats compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité (LI IC 95 % MGT > 0.67), mais supériorité non démontrée (LI IC 95 % MGT = 0,94, <1)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 10

### Etudes cliniques réalisées avec un nouveau procédé de production du vaccin hépatite B HBVAXPRO 5 Etude chez le nouveau-né

Réponse anti-HBs post D3 (M7)

Parameter	Modified Process Hepatitis B Vaccine (N=283) Observed Response (95% CI)	RECOMBIVAX HB™ (N=283) Observed Response (95% CI)
Anti-HBs Titer ≥ 5 mIU/mL (Quantifiable Antibody)	99.0% (189/191) (97.2%, 100.0%)	98.9% (185/187) (97.2%, 100.0%)
Anti-HBs Titer ≥ 10 mIU/mL (Seroprotection Rate)	97.9% (187/191) (95.6%, 100.0%)	98.9% (185/187) (97.2%, 100.0%)
Anti-HBs Titer ≥ 100 mIU/mL	93.2% (178/191) (89.3%, 97.0%)	91.4% (171/187) (87.1%, 95.7%)
GMT	843.7 (680.8, 1045.5)	670.1 (549.2, 817.5)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 11

## Annexe 3

<b>Résultats d'immunogénicité après la 2<sup>e</sup> dose avec Engerix B20</b>
--

- *Étude HBV-269 (clinical review STN 103239/5019 FDA - Submission Date: September 29, 2005*  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM244522.pdf>  
*df/Clinical study report 103860-269 - June 2002* <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-103860-269-clinical-study-report-redact.pdf>)

Étude multicentrique randomisée, contrôlée, de phase II évaluant l'immunogénicité et la tolérance des vaccins de l'hépatite B ENGERIX B 20 µg/mL (GSK) contenant ou non du thiomersal :

- EngerixB sans thiomersal utilisé comme conservateur (Preservative Free = PF)
- EngerixB sans thiomersal utilisé dans le procédé de fabrication (Thiomersal Free =TF)
- EngerixB avec thiomersal

Les vaccins étaient administrés par voie intramusculaire selon le schéma 0, 1 mois, 6 mois chez des volontaires sains âgés de 18 ans à 50 ans.

- *HBV-270 (clinical review STN 103239/5019 FDA - Submission Date: September 29, 2005*  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM244522.pdf>  
*df / clinical study report 103860-270 - July 2002* <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-103860-270-clinical-study-report-redact.pdf>)

Étude multicentrique randomisée, en double aveugle, en phase III, évaluant la tolérance et la l'immunogénicité de 3 lots consécutifs de vaccin Engerix B 20 µg/mL sans thiomersal (TF) administrés par voie intramusculaire selon le schéma 0, 1 mois, 6 mois chez des volontaires en bonne santé âgés de 18 ans à 40 ans.

#### Résultats des études d'immunogénicité des études HBV-269 et HBV-270 après la 2<sup>ème</sup> dose

Dans les 2 études, le seuil de séroprotection était défini par un titre en anticorps  $\geq 10$  mIU/ml.

Dans l'étude HBV-269, 85,2 % (IC95% : 79,1 - 90,1) des sujets ayant reçu 2 doses de vaccin TF (composition du vaccin actuelle) à 0 et 1 mois étaient séroprotégés avant la dose de rappel de 6 mois. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps (MGC) était de 135,3 mUI/ml (IC95% : 107,4 - 170,4).

Ces résultats avant la dose de rappel de 6 mois étaient comparables à ceux dans les 2 autres groupes : sujets ayant reçu le vaccin PF [taux de séroprotection de 84,5 % (IC95 : 78,4-89,5) et MGC de 104,7mUI/ml (IC95 : 83,1-131,9)] et ceux ayant reçu le vaccin avec thiomersal [taux de séroprotection de 79,2 % (IC95% : 72,5 - 84,9) et MGC de 128,1 mUI/ml (IC95 : 101,7-161,2)].

Dans l'étude HBV-270, les résultats d'immunogénicité avant la dose de rappel de 6 mois étaient comparables entre les 3 lots [taux de séroprotection de 89,6 % (IC95% : 84,2 - 93,6) et MGC de 179,9 mUI/ml (IC95% : 144,2-224,6), taux de séroprotection de 92,6 % (IC95% : 87,6-96,0) et MGC de 201,9 mUI/ml (IC95% : 161,7-252,3) et taux de séroprotection de 90,5 % (IC95% : 85,4-94,3) et MGC de 185,5 mUI/ml (IC95% : 147,2-233,7)].

Study	Group	Timing	N	Séropositivité ( $\geq 3,3$ mIU/ml)				Séroprotection ( $\geq 10$ mIU/ml)				MGC		
				n	%	95% CI		n	%	95% CI		mIU/ml	95% CI	
						LL	UL			LL	UL		LL	UL
HBV-269	PF-Engerix B	PI(M1)	183	24	13,1	8,6	18,9	13	7,1	3,8	11,8	19,2	11,0	33,5
		PII(M2)	183	142	77,6	70,9	83,4	114	62,3	54,8	69,3	36,5	28,7	46,6
		PII(M6)	181	167	92,3	87,4	95,7	153	84,5	78,4	89,5	104,7	83,1	131,9
		PIII(M7)	179	178	99,4	96,9	100	177	98,9	96,0	99,9	4955,5	3589,1	6842,3
	Engerix B	PI(M1)	182	22	12,1	7,7	17,7	12	6,6	3,5	11,2	15,8	8,4	29,7
		PII(M2)	181	121	66,9	59,5	73,7	109	60,2	52,7	67,4	41,1	33,3	50,7
		PII(M6)	178	153	86,0	80,0	90,7	141	79,2	72,5	84,9	128,1	101,7	161,2
		PIII(M7)	178	172	96,6	92,8	98,8	168	94,4	89,9	97,3	4119,7	2961,7	5730,3
	TF-Engerix B	PI(M1)	176	23	13,1	8,5	19,0	12	6,8	3,6	11,6	15,2	9,4	24,7
		PII(M2)	176	126	71,6	64,3	78,1	99	56,3	48,6	63,7	36,3	28,2	46,7
		PII(M6)	176	157	89,2	83,7	93,4	150	85,2	79,1	90,1	135,3	107,4	170,4
		PIII(M7)	175	171	97,7	94,3	99,4	169	96,6	92,7	98,7	5387,8	3940,8	7366,0
HBV-270	1	PI(M1)	183	48	26,2	20,0	33,2	32	17,5	12,3	23,8	22,2	14,4	34,2
		PII(M2)	187	143	76,5	69,7	82,4	120	64,2	56,8	71,0	38,8	31,4	47,9
		PII(M6)	182	171	94,0	89,4	96,9	163	89,6	84,2	93,6	179,9	144,2	224,6
		PIII(M7)	182	181	99,5	97,0	100	181	99,5	97,0	100	7148,5	5314,9	9614,8
	2	PI(M1)	175	35	20,0	14,3	26,7	26	14,9	9,9	21,0	34,2	19,6	59,8
		PII(M2)	180	140	77,8	71,0	83,6	120	66,7	59,3	73,5	43,5	33,5	56,4
		PII(M6)	175	165	94,3	89,7	97,2	162	92,6	87,6	96,0	201,9	161,7	252,3
		PIII(M7)	176	173	98,3	95,1	99,6	173	98,3	95,1	99,6	7209,3	5516,8	9421,0
	3	PI(M1)	186	57	30,6	24,1	37,8	34	18,3	13,0	24,6	16,3	12,4	21,4
		PII(M2)	193	146	75,6	69,0	81,5	124	64,2	57,0	71,0	43,2	34,2	54,5
		PII(M6)	190	184	96,8	93,3	98,8	172	90,5	85,4	94,3	185,5	147,2	233,7
		PIII(M7)	191	189	99,0	96,3	99,9	188	98,4	95,5	99,7	6800,8	5129,4	9016,7

N : nombre de sujets testés

N /% : nombre/pourcentage de sujets séropositifs/séroprotégés pour les anticorps anti-HBs

MGC calculées sur des sujets ayant des concentrations  $\geq 3,3$  mIU / ml

PI (M1) : prélèvements de sang post-vaccination 1 mois après la première dose

PII (M2) : prélèvements de sang post-vaccination obtenus 1 mois après la deuxième dose

PII (M6) : prélèvements de sang post-vaccination obtenus au moment de la dose finale de la primo-vaccination (6 mois après la première dose)

PIII (M7) : prélèvements sanguins post-vaccinaux obtenus un mois après la dose finale



Conclusion : sur la base d'études fournies par la firme GSK dans le cadre de la suppression totale du thiomersal du procédé de fabrication, après vaccination à 0 et 1 mois avec ENGERIX B20 µg/ml sans thiomersal (composition actuelle du vaccin) le taux de séroprotection était, avant la dose de rappel de 6 mois, d'au moins 85,2 % (IC95% : 79,1 - 90,1).

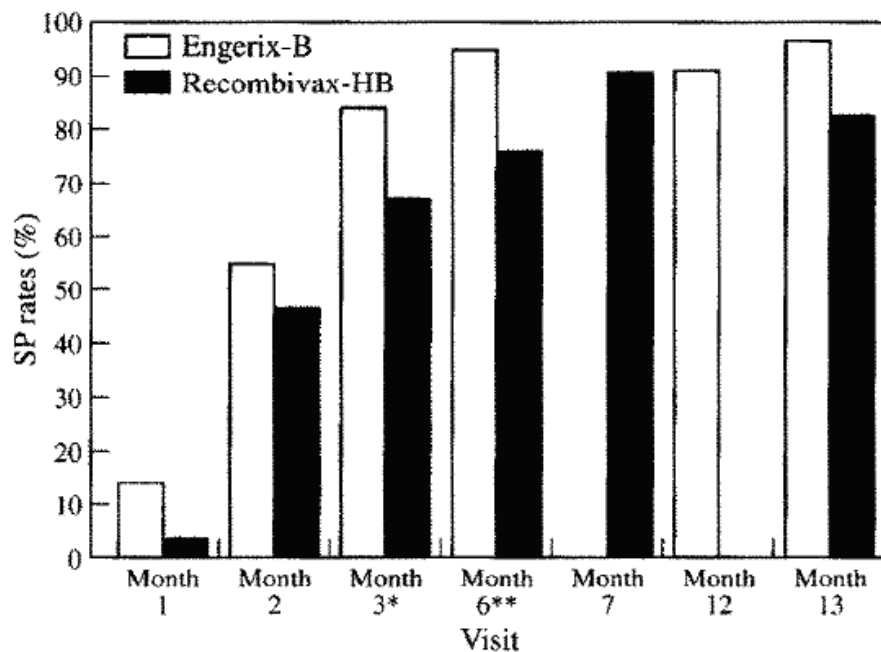
### Résultats d'immunogénicité après la 2<sup>ème</sup> dose avec HBVAXPRO 10 µg / ml

- Rustgi VK, Schleupner CJ, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of Engerix-B administered at 0, 1, 2 and 12 months and Recombivax HB administered at 0, 1, and 6 months in healthy adults. *Vaccine*. 1995; 13(17):1665-8.

Essai randomisé comparant la sécurité et l'immunogénicité Engerix-B 20 µg administré par voie intramusculaire (IM) à 0, 1, 2 et 12 mois avec Recombivax HB 10 µg (HBVAXPRO 10 µg) administré par voie IM à 0, 1 et 6 mois chez les adultes en bonne santé (18 ans à 40 ans). Le critère d'efficacité principal était le taux de séroprotection, i.e. pourcentage de sujets ayant des titres anti-HBs  $\geq 10$  UI / L.

#### Résultats de séroprotection de Recombivax HB à 3 et 6 mois

240 sujets ont été inclus et 222 analysés dont 112 dans le bras RHB 10 µg. Le taux de séroprotection chez les volontaires ayant reçu les 2 doses de Recombivax HB était à 3 mois de 67 % et avant la dose de rappel de 6 mois de 76 %.



\*  $p = 0.0027$ ; \*\*  $p < 0.001$ ;  
Séroprotection = anti-HBs titer  $\geq 10$  mIU ml<sup>-1</sup>

**Figure 1** Rates of seroprotection (SP) in volunteers receiving Engerix-B or Recombivax HB by month

- Young MD et al., Comparison of a Triple Antigen and a Single Antigen Recombinant Vaccine for Adult Hepatitis B Vaccination *J Med Virol*. 2001 Jul;64(3):290-8.

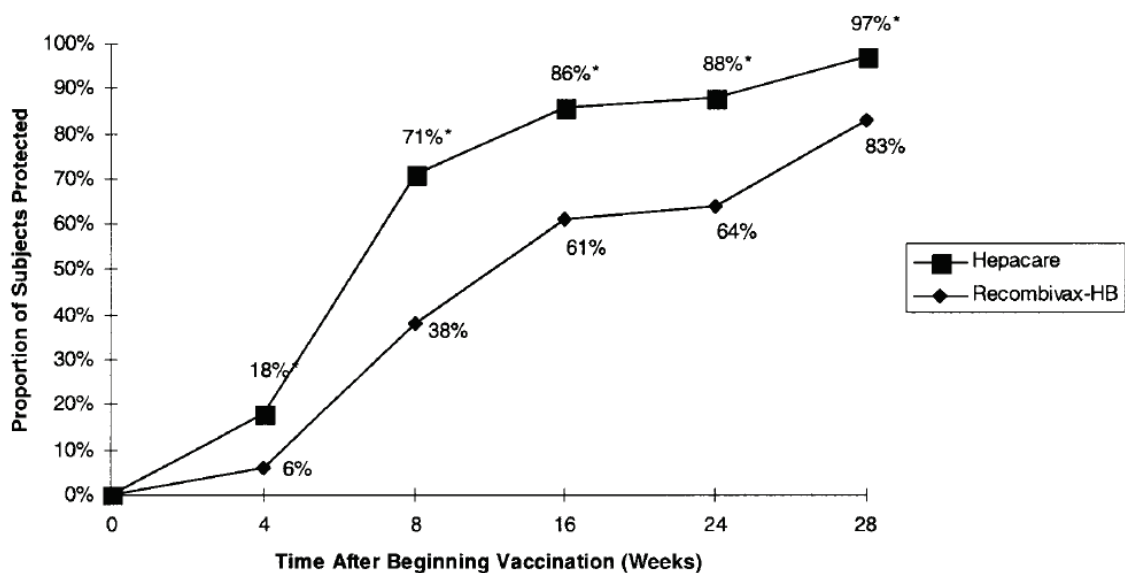
Étude chez les adultes randomisés pour recevoir un vaccin contre la vaccination par un seul antigène (S) unique Recombivax-HB (HBVAXPRO 10 µg) ou un nouveau vaccin recombinant triple antigène (S, pré-S1 et pré-S2) Hepacare Medeva Pharma plc administrées à 0, 1 et 6 mois. Les taux d'anticorps de surface de l'hépatite B (anti-HBs) ont été mesurés à 2, 4, 6 et 7 mois après le début de la vaccination. Le critère d'efficacité principal était le taux de séroprotection, i.e. pourcentage de sujets ayant des titres anti-HBs  $\geq 10$  UI/L.



### Résultats de séroprotection de Recombivax HB à 2, 4 et 6 mois

Un total de 303 sujets adultes ont participé à l'étude et ont été vaccinés. Parmi ceux-ci, 11 n'ont pas terminé l'étude (4 sur Hepacare et 7 sur Recombivax-HB); Cependant, tous sauf 2 (1 pour recevoir le vaccin triple antigène et 1 pour recevoir Recombivax-HB) ont été inclus dans la population à intention de traiter pour l'évaluation de l'efficacité.

Le taux de séroprotection chez les volontaires ayant reçu les 2 premières doses de Recombivax HB était à 2 mois de 38 %, à 4 mois de 61 % et avant la dose de rappel de 6 mois de 64 %.



\*Statistically significant more protected subjects ( $p \leq 0.002$ )

Fig. 1. Development of protection during hepatitis B vaccination.

**Conclusion:** sur la base de deux études anciennes, après vaccination à 0 et 1 mois avec HBVAXPRO 10 µg les taux de séroprotection étaient avant la dose de rappel de 6 mois de 64 % et 76 % (intervalles de confiance non fournis).

## Annexe 4 : Priorités pour la vaccination hépatite B en situation de tensions d'approvisionnement

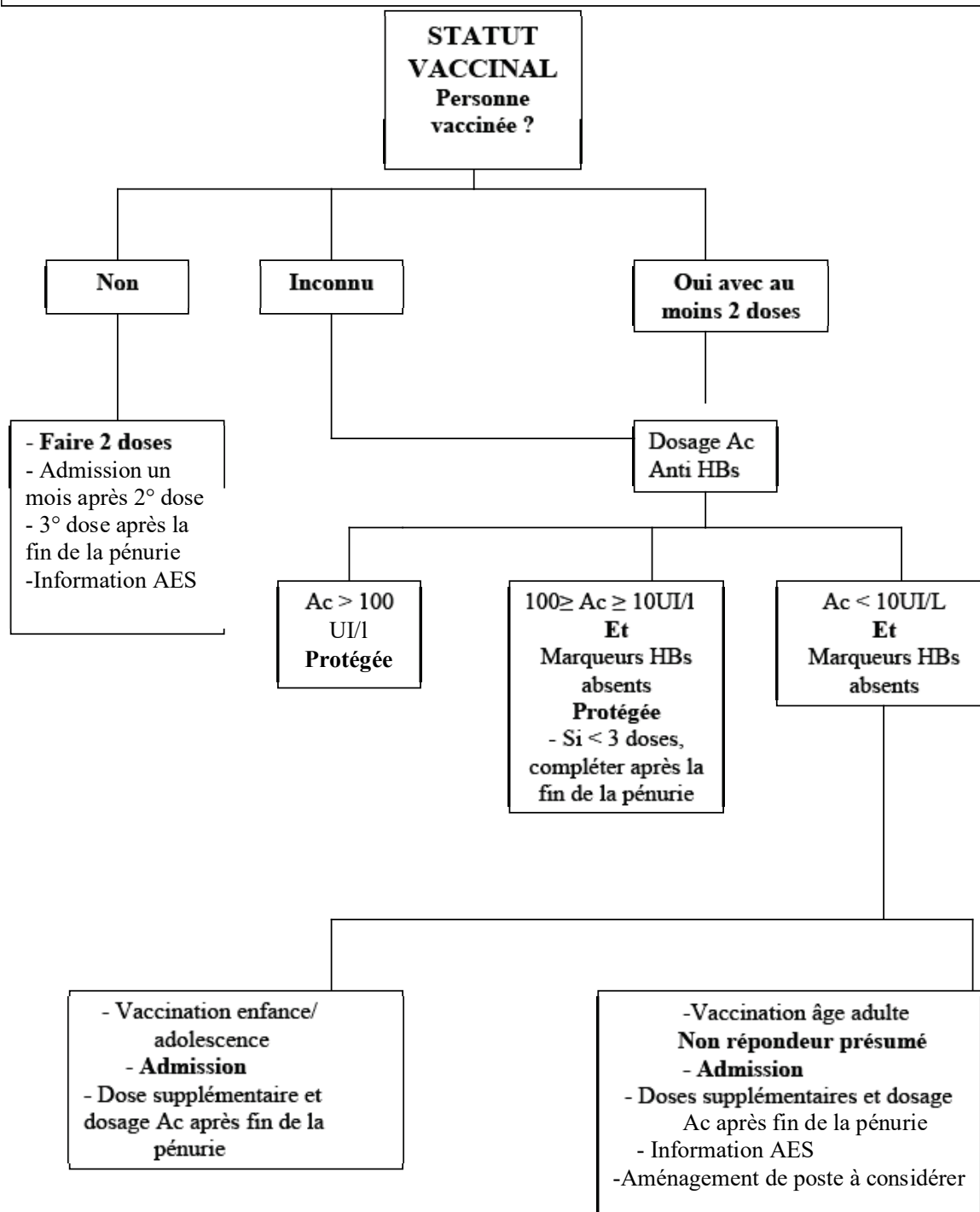
**Les personnes qui dans le cadre de leur exercice professionnel sont soumises à l'obligation vaccinale doivent être vaccinées en priorité.**

- **notamment les professionnels de santé :**
  - Les personnes qui, dans un établissement ou un organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exercent une activité professionnelle les exposant ou exposant les personnes dont elles sont chargées à des risques de contamination ;
  - Les élèves ou les étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé listées dans l'arrêté du 6 mars 2007
    - professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme
    - autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, aide-soignant, ambulancier, auxiliaire de puériculture, technicien en analyses biomédicales, assistant dentaire.
- **Les militaires à l'incorporation**
- **Les autres professions :**
  - **Secours :** Personnels des services de secours et d'incendie (SDIS)
  - **Services funéraires**
    - Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière, en lien avec des établissements de prévention ou de soins
    - Thanatopracteurs
  - **Social et médico-social**
    - Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées
    - Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés
    - Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées
    - Personnels des services sanitaires de maintien à domicile pour personnes âgées
    - Personnels des établissements de garde d'enfants d'âge préscolaire (crèches, halte-garderie...)
    - Personnels des établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance (dont les pouponnières)
  - **Services aux particuliers :** personnels des blanchisseries, en lien avec des établissements de prévention ou de soins

**Parmi les personnes non soumises à l'obligation vaccinale, les priorités sont les suivantes :**

- Dans le cadre professionnel les personnes susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets..).
- En dehors du cadre professionnel et en raison de l'importance de l'exposition au risque, :
  - Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs
  - Les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
  - Les usagers de drogues par voie parentérale
  - Les personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie pour l'hépatite B
  - Les personnes dialysées ou présentant une insuffisance rénale chronique
  - Les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules
  - Les personnes de l'entourage d'une personne porteuse chronique de l'antigène HBs
  - Les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs
  - Les personnes détenues.

**Algorithme décisionnel en période de tension en vaccin contre l'hépatite B  
Étudiants et professionnels de santé (en application de l'arrêté du 2 août 2013).**



Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)