

Sixième forum national de SOS Hépatites

Actualités thérapeutiques du VHB Faut-il continuer la vaccination ?

Docteur BAILLY
Hôpital Hôtel Dieu, Lyon

Je suis hépato gastro-entérologue à Lyon. Je remercie SOS Hépatites de son invitation.

Faut-il poursuivre la vaccination contre l'hépatite B ? Cette question ne s'est pas toujours posée. En effet, une campagne massive de vaccination avait été lancée en France, il y a quelques années. De plus cette question ne se pose pratiquement qu'en France.

I. Historique de la vaccination contre l'hépatite B

L'AMM du vaccin date du 30 mars 1981. De 1982 à 1991, les personnes à risques et les professionnels de santé ont été vaccinés. En 1984, le vaccin devenait remboursé par la sécurité sociale. En 1986, nous avons changé de vaccin, du fait des progrès réalisés dans le domaine de la biologie, matérialisés par l'apparition de recombinants génétiques. En 1992, l'OMS a lancé des recommandations internationales. Elle précisait alors l'utilité de la mise en place de programmes de vaccination. Aussi un programme de vaccination large a-t-il d'abord été initié dans les pays à forte prévalence. Enfin, dès 1997, la vaccination s'est élargie à l'ensemble des pays. En 2000, 129 pays ont adopté un programme de vaccination.

En France, en 1994, le Ministère a publié des recommandations et a mis en place une grande campagne de vaccination, marquée par un relais médiatique très important. Une vaccination en milieu scolaire a été mise en place : tous les élèves entrant en sixième se voyaient proposer la vaccination, dans le cadre de la médecine scolaire. Du fait de l'importance de la campagne, les pharmacies se sont alors trouvées en rupture de stock. En quelques années, 7 millions d'enfants de moins de 15 ans ont été vaccinés, de même que 18 millions d'adultes. 1996 marque le premier cas, décrit dans une thèse de médecine, de lésions neurologiques, qui seraient apparues suite à la vaccination contre l'hépatite B. En 1997 et en 1998, les premiers dépôts de plaintes contre les laboratoires étaient constatés. En 1998, nous avons assisté à la simplification du schéma vaccinal. Nous ne procédions plus qu'à trois injections, tandis que le rappel disparaissait. A cette date, les premiers comités d'experts se sont prononcés sur le risque éventuel de la vaccination. Ils rappelaient que la vaccination présentait un bénéfice considérable par rapport au risque, très hypothétique. Malgré ces conclusions, le Ministère a alors décidé d'interrompre la campagne de vaccination en milieu scolaire. Sa décision fut alors interprétée comme une reconnaissance du risque.

En 1999, les rapports du réseau national santé publique affirmaient que les bénéfices de la vaccination étaient supérieurs aux risques potentiels. En mai 2000, nous avons assisté à la première décision d'indemnisation pour troubles neurologiques liés à l'hépatite B. En 2001, les

premières études solides ont été publiées. Jusqu'à cette date, nous n'avions à notre disposition que des recueils de pharmacovigilance. Ces deux études ne retenaient pas les liens de causalité entre le vaccin et la sclérose en plaques. En juin 2001, la conférence de consensus sur la sclérose en plaques s'est tenue. Enfin, en septembre 2003, une réunion de consensus sur la vaccination a été organisée à Paris.

Comment justifier une vaccination ? Il faut d'abord prendre en compte la fréquence de la maladie, ainsi que sa gravité potentielle. L'objectif de la vaccination est double. Au niveau individuel, le bénéfice du vaccin est directement lié au risque que l'individu présente vis-à-vis de l'infection. Au niveau communautaire, c'est l'objectif de l'OMS, il s'agit d'entraîner la disparition de la maladie. Le bénéfice est donc dépendant de la couverture vaccinale.

II. Données épidémiologiques

Dans le monde, 2 milliards d'individus sont porteurs de marqueurs sérologiques d'infection. Parmi eux, 350 millions sont des porteurs chroniques. Les décès annuels sont estimés à un million. Ces chiffres sont soumis à une grande variabilité géographique. Les pays d'Afrique Noire et d'Asie sont massivement touchés par le virus. Alors que l'Europe occidentale, l'Amérique du Nord et l'Australie sont très peu infectés, les pays d'Europe de l'Est et du bassin méditerranéen se trouvent dans une situation intermédiaire.

En France, nous possédons peu de données épidémiologiques sûres, puisque les chiffres disponibles résultent d'enquêtes datant des années 90 et menées par des associations et par l'INSERM. Environ 100 000 individus sont des porteurs chroniques de la maladie. De 1991 à 1994, nous recensons 8 000 cas d'hépatites aiguës symptomatiques. Le nombre de nouvelles infections par an est estimé à 20 000, c'est-à-dire environ 2 000 hépatites symptomatiques. Ces chiffres datent de 1994. Entre-temps s'est déroulée la campagne de vaccination. Les estimations sont de l'ordre de 2 à 3 000 cas symptomatiques par an. Cette maladie n'est donc pas anecdotique.

Il existe une grande variété de prévalence selon les sous-groupes de population. Nous ne sommes pas tous égaux dans l'exposition à cette maladie. Les enfants adoptés et originaires de l'Asie du Sud Est ont de grandes chances d'être porteurs du virus de l'hépatite B, au même titre que les personnes issues de l'immigration africaine. La prévalence de marqueurs d'infections par le virus B est de 0,72 % chez les femmes enceintes. Si les femmes issues de l'immigration ont un facteur de prévalence de 2,56 %, les femmes d'origine française affichent un taux de 0,15 %. Ce cas est dramatique. En effet, le virus se transmet à l'enfant. Nous estimons que plus de 3 000 nouveau-nés par an sont susceptibles d'être contaminés par ce biais par le virus de l'hépatite B. En outre, 95 % de ces enfants seront des porteurs chroniques du virus. Enfin, 20 % des femmes échappent au dépistage de l'hépatite B, pourtant obligatoire au deuxième trimestre de la grossesse. Même lorsqu'elles le sont, deux nouveau-nés sur cinq échappent à la sérovaccination.

90 % des adultes confrontés au virus guérissent. Dans un nombre très limité de cas, les individus peuvent faire une hépatite fulminante. Enfin, les individus restants demeurent porteurs du virus. Deux cas de figures s'offrent à nous. Soit les patients souffrent d'une maladie évolutive, c'est-à-dire d'une hépatite chronique. Soit les patients sont porteurs inactifs : les lésions sont alors non évolutives. Les hépatites chroniques évoluent, dans 20 à 25 % des cas, vers la cirrhose, ce qui est très similaire à l'hépatite C. Cette cirrhose peut évoluer vers un cancer et vers une défaillance hépato-cellulaire qui peut mener à la transplantation. Toutefois, la transplantation hépatique est difficile pour l'hépatite B. En effet, ce virus est extrêmement répliquant. Dans ce cas, la transplantation hépatique est contre-indiquée.

III. Description du vaccin

Le vaccin est fabriqué à partir d'une protéine d'enveloppe du virus. Il est disponible dans différentes concentrations. Le schéma d'administration actuellement recommandé est 0, 1 et 6 mois. Dans l'exemple typique du nourrisson, une injection est faite, avec le vaccin classique au deuxième mois, suivi d'un rappel au bout d'un ou deux mois, et d'un rappel final au bout de six mois. Aujourd'hui existent des présentations vaccinales associées à l'hépatite A pour les voyageurs et des vaccins combinés exhavalants permettant d'éviter de piquer deux fois les enfants, au deuxième et au quatrième mois.

Le vaccin est très immunogène. 95 % des personnes recevant l'ensemble des actions vaccinales ont des anticorps protecteurs. Les résultats sont encore meilleurs chez les enfants et les adolescents, puisque ce pourcentage s'élève alors à 98. Plus la vaccination est précoce, plus la réponse vaccinale est satisfaisante. Hormis l'apparition d'anticorps, une immunité cellulaire se manifeste. C'est pourquoi, quand les anticorps disparaissent, un contact avec le VHB ne pourra probablement pas se traduire par une infection chronique. La protection dure plus de dix ans et la perte des anticorps n'est pas forcément synonyme de perte de protection.

Chez les professionnels de santé, dès lors que la vaccination est intervenue, plus aucun incident ayant entraîné la contamination par le VHB, n'a été signalé. A Taiwan, un programme de vaccination très efficace a été mis en place, puisque tous les nouveau-nés, depuis 1984, sont vaccinés à la naissance. En effet, le risque relatif de développer un cancer du foie des suites du VHB était 390 fois plus élevé qu'en France. De 1984 à 1989, le portage de l'infection virale B est passé de 9,3 % à 2 % chez les enfants de moins de cinq ans. Il en va de même pour les cancers du foie des enfants de 6 à 14 ans, puisqu'ils sont passés de 0,7 % à 0,36 %. Ce vaccin est donc efficace pour protéger contre le virus et ses conséquences.

En France, le nombre de vaccinations a massivement chuté suite à la campagne médiatique. Entre 1999 et 2000, dans la population toxicomane, il a été divisé par deux. Globalement, en France, seule 21 % de la population a correctement été vaccinée. Les populations les mieux vaccinées sont celles ayant été vaccinées en sixième.

IV. Effets secondaires du vaccin

Quels sont les effets secondaires du vaccin ? Les effets secondaires minimes peuvent être des douleurs ou de la fièvre. Certains effets sont plus importants. La fatigue chronique a été évoquée, mais n'a pas été confirmée. Il semblerait qu'elle soit liée à un adjuvant rencontré dans divers vaccins. Plusieurs études n'ont pas pu démontrer l'existence d'un lien entre le vaccin et le diabète. En revanche, certains cas de polyarthrite rhumatoïde ont été signalés. Deux études n'ont pourtant pu établir de lien de causalité entre le vaccin et ces pathologies. Les résultats des études portant sur la leucémie aiguë ne sont pas très clairs.

Cependant, les infections démyelinisantes, dont la sclérose en plaques fait partie, sont le point d'interrogation essentiel. Ces infections peuvent être aiguës, c'est-à-dire ne se reproduisant pas, ou peuvent être des poussées itératives. En France, les premiers cas sont apparus alors que 29 millions de personnes avaient été vaccinées. Ne s'agit-il pas d'une simple coïncidence ? Si vous exposez un pourcentage majeur de la population à un vaccin, il est évident que certaines personnes vont contracter d'autres maladies. Les données de l'agence de la vaccination montraient qu'il n'y avait pas de différence d'incidence de la sclérose en plaques avant et après la vaccination. Un facteur déclenchant pourrait-il être présent dans le vaccin ? Sur le plan

expérimental, nous ne possédons pas de modèle expliquant ce qui pourrait éventuellement se passer.

Beaucoup d'études ont été réalisées. Aucune d'entre elles ne conclut à un lien de causalité entre le vaccin et la sclérose en plaques. Toutefois elles permettent de conclure qu'il n'existe pas de risque important. Si risque il y a, il est très faible. En outre, il n'y a eu aucun de cas d'attaque démyélinisante consécutive à la vaccination contre l'hépatite B chez les enfants. Il n'existe aucun argument forts établissant un lien entre cette vaccination et les autres maladies dont pourraient être victimes les enfants.

Des modèles mathématiques existent. Si un lien causal existait, ce dont nous ne sommes absolument pas sûrs, pour 800 000 enfants vaccinés, nous devrions recenser, d'après ces modèles, un ou deux cas d'attaques démyélinisantes. A l'inverse, si ces enfants ne sont pas vaccinés contre l'hépatite B, 3 cas d'hépatites fulminantes seront recensés, de même que 300 hépatites aiguës et 150 cirrhoses. Ces modèles, qui ne sont pas certains, montrent bien la relativité des risques.

Les conclusions de l'AFSSAPS formulées en 2000 sont toujours valables aujourd'hui, malgré les études menées et les conférences de consensus. Il est impossible de conclure à un lien de causalité entre les infections démyélinisantes et la vaccination contre le VHB. Un risque élevé est exclu. Les arguments en faveur de la vaccination sont clairs. Elle est efficace et permet de générer un réel bénéfice. En outre, les contextes épidémiologiques nationaux et internationaux ne peuvent pas être négligés.

Quelles sont les recommandations de la réunion de consensus ? Si le vaccin est important, la prévention n'est pas à négliger. Je pense aux préservatifs, à l'information relative aux MST et au dépistage, plus particulièrement pour les femmes enceintes. En outre, il faut reconnaître que les erreurs de la dernière campagne de communication participent à la situation actuelle. La France est le seul pays au monde où la vaccination contre l'hépatite B a fortement chuté. Il faut entourer la vaccination d'une communication intelligente. Il est inutile de pratiquer l'alarmisme en disant aux adultes d'aller se faire vacciner. Il convient d'expliquer les objectifs de la vaccination.

V. Les populations à vacciner

Qui devons-nous vacciner ? Les nourrissons sont à vacciner en priorité, du fait de la qualité de réponse offerte au vaccin et du bénéfice, à la fois individuel et collectif. Cette vaccination doit être intégrée au calendrier vaccinal. En outre, elle ne présente pas d'effets secondaires graves et s'avère facile à réaliser. De plus, il convient de proposer aux enfants et aux adolescents un rattrapage. Enfin, la vaccination doit s'orienter vers les sujets à risque, c'est-à-dire les mères, les professionnels de santé, l'entourage des personnes infectées, les personnes souffrant d'autres infections virales, les voyageurs, les transfusés, les sujets exposés à des risques sexuels importants, les candidats à la greffe, les détenus, les usagers de drogues et les professionnels travaillant dans des structures pour handicapés mentaux. L'idée générale est de prioriser la vaccination des nourrissons et de ne pas faire de catastrophisme. Nous devons nous inscrire dans une dynamique, qui permettra que, dans un délai de 5 à 10 ans, ces hépatites B aient disparues, et que, dans 50 ans, nous n'ayons plus de personnes cirrhotiques mourant dans nos services.

Débat avec la salle

Un intervenant

Bien que confrontés à des informations concernant l'importance de la vaccination et ses bénéfices, il est difficile, pour les parents de jeunes enfants, de faire la démarche de vaccination pour une prévention à plus long terme. Ils reportent souvent leur éventuelle décision à l'adolescence. Quel argument fort pourriez-vous leur opposer ?

Docteur BAILLY

Je crois que l'argument fort est celui des effets secondaires potentiels. La naissance est le meilleur moment pour vacciner les enfants. A cet âge, le vaccin, bien toléré, est le plus efficace. En outre, c'est l'âge auquel il est facile de vacciner, parce qu'ils sont régulièrement suivis. Le message consiste à expliquer que la prévention est faite pour l'adolescence ou l'âge adulte. Le bénéfice individuel se place à ce niveau. La vaccination contre le tétanos par exemple, a lieu lorsque l'enfant est encore nourrisson. Or, un nourrisson a peu de chances d'être exposé au tétanos : la vaccination se fait pour son adolescence.

Un intervenant

Proposer la vaccination contre l'hépatite B au sein d'un vaccin hexavalent peut-il favoriser la vaccination ?

Docteur LACAILLE

Les seuls vaccins obligatoires en France concernent la diphtérie, le tétanos et la polio. Or, il y a longtemps que des cas de diphtérie n'ont pas été rencontrés en France, tout simplement parce que la vaccination s'est étendue à l'ensemble de la population. Il n'est pas nécessaire de rendre la vaccination obligatoire : il faut juste proposer une bonne information. Beaucoup de parents repoussent leur prise de décision à l'adolescence de l'enfant. Comment savoir ce que fera l'enfant à cet âge ? En outre, des médecins généralistes dédramatisent en disant qu'ils se chargeront du suivi des enfants jusqu'en sixième. Comment être sûr que ce suivi durera aussi longtemps ? La sixième avait été choisie car tous les enfants sont encore à l'école. En outre, certains parents ne consultent pas de pédiatres. Le vaccin hexavalent constitue un réel bénéfice et permet de gagner du temps.

De la salle

Que préconisez-vous par rapport au rappel pour les adultes ? Quid des dosages d'anticorps par rapport aux dosages des anciens vaccins ?

Docteur BAILLY

Si l'adulte est soumis à une exposition avérée au virus, il est important de surveiller le type d'anticorps. En général, ce type d'anticorps est élevé, parce que ces personnes, d'une façon ou d'une autre, rencontrent le virus. Cela est vrai également dans les situations d'immuno-dépression. Dans les autres cas de figure, nous n'avons pas d'arguments pour procéder à des rappels ou exercer une surveillance spécifique.

De la salle

Que conseillez-vous de faire dans le cas où un enfant, qui a subi les trois vaccinations assorties d'un rappel un an après, n'a toujours pas d'anticorps ?

Docteur LACAILLE

Est-il à risque ? Pourquoi avez-vous fait mesurer son nombre d'anticorps ?

De la salle

Sa mère est VHC+. Il n'est toujours pas protégé contre l'hépatite B. Que dois-je faire ?

Docteur BAILLY

Si le risque est représenté par le contact avec une mère VHC+, je ne ferais rien de plus.

De la salle

Il a 20 ans.

Docteur BAILLY

Si la mère est le seul risque d'exposition, je ne ferais rien de plus. Actuellement, nous n'avons pas d'arguments pour faire des dosages d'anticorps et nous lancer dans la course à la vaccination itérative, comme ce fut le cas à une époque.