



## Ajustements au calendrier de vaccination dans le contexte de pénurie du vaccin hexavalent DCaT-Polio-Hib-VHB

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

## **AUTEUR**

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

## **RÉDACTEURS**

Vladimir Gilca

Gaston De Serres

Chantal Sauvageau

Gisèle Trudeau

Nicole Boulianne

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Nicholas Brousseau

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Direction de sante publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

## **MISE EN PAGES**

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 2<sup>e</sup> trimestre 2016

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

Bibliothèque et Archives Canada

ISBN : 978-2-550-76041-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2016)

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Mise en contexte</b> .....	<b>2</b>
1.1 Questions du MSSS.....	2
1.2 Implantation de différents programmes de vaccination.....	2
1.3 La pénurie du vaccin : causes et solutions possibles .....	3
<b>2 Situation épidémiologique au Québec pour les six infections évitables par le vaccin hexavalent et le vaccin bivalent contre l'hépatite A et B</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Travaux effectués</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Vaccination contre l'hépatite B</b> .....	<b>6</b>
4.1 Vaccins contre l'hépatite B utilisés au Canada .....	6
4.2 Immunogénicité et efficacité de 1, 2 ou 3 doses de vaccin contre l'hépatite B .....	7
4.2.1 Études chez les nourrissons .....	7
4.2.2 Études chez les préadolescents, adolescents et adultes.....	8
4.3 Immunogénicité et efficacité du vaccin bivalent contre l'hépatite A et B .....	9
4.4 Importance de l'intervalle entre les doses .....	10
<b>5 La vaccination avec 1 et 2 doses de vaccin contre l'hépatite A</b> .....	<b>10</b>
<b>6 Sommaire</b> .....	<b>12</b>
<b>7 Recommandations du CIQ</b> .....	<b>13</b>
<b>8 Impacts attendus de l'ajustement du calendrier</b> .....	<b>14</b>
<b>Références</b> .....	<b>15</b>



## Résumé

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2013, le vaccin hexavalent DCaT-Polio-Hib-VHB (Infanrix-hexa) est utilisé dans le cadre du Programme québécois d'immunisation des nourrissons. Les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> avril 2013 sont admissibles à recevoir ce vaccin à l'âge de 2, 4 et 18 mois. La compagnie Glaxo Smith Kline (GSK) est le seul manufacturier d'un vaccin hexavalent qui inclut la composante contre l'hépatite B. En novembre 2015, GSK a informé le MSSS des difficultés rencontrées dans le processus de production d'Infanrix-hexa et d'une pénurie attendue de ce vaccin au niveau international, incluant le Canada. Suite à cette information, le directeur national de santé publique a demandé un avis du Comité sur l'immunisation du Québec concernant la pertinence de maintenir un programme de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B. Dans le contexte de pénurie appréhendée du vaccin Infanrix-hexa, le CIQ s'est penché sur les calendriers potentiels de vaccination des enfants de 0-2 ans, avec un focus particulier sur la vaccination contre l'hépatite B.

Dans la situation actuelle, l'avis cherche à maintenir l'efficacité, la sécurité et l'efficience des programmes de vaccination déjà en place sans augmenter de façon significative le nombre d'injections ou les ressources humaines et matérielles dédiées à la vaccination.

La revue des résultats des essais cliniques et de la surveillance montrent que 2 doses de vaccin contre l'hépatite B administrées à un intervalle de 6 mois et plus sont immunogènes et assurent une excellente protection contre la maladie clinique et l'infection chronique aux VHB. Les données montrent aussi qu'une dose de vaccin contre l'hépatite A donnée aux enfants en bonne santé assure la protection contre la maladie clinique.

Le CIQ recommande de continuer la vaccination des enfants de 0-2 ans contre les six infections présentement évitables avec le vaccin combiné DCaT-Polio-Hib-VHB.

Dans le contexte de pénurie, selon le nombre de doses disponibles de différents vaccins, le CIQ considère qu'on pourrait utiliser les options suivantes :

- Option 1 : DCaT-Polio-Hib-VHB disponible en quantité suffisante pour couvrir chaque cohorte de naissance avec une dose :
  - 2 mois DCaT-Polio-Hib-VHB + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 6 mois DCaT-Polio-Hib;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + VHA/VHB.
- Option 2 : DCaT-Polio-Hib-VHB non disponible :
  - 2 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 6 mois DCaT-Polio-Hib + VHA/VHB;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + VHA/VHB.
- Option 3 : DCaT-Polio-Hib-VHB non disponible et la quantité de VHA/VHB est limitée :
  - 2 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 6 mois DCaT-Polio-Hib + VHB;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + VHA/VHB.
- Option 4 : DCaT-Polio-Hib-VHB et DCaT-Polio-Hib disponibles en quantité limitée :
  - 2 mois DCaT-Polio-Hib-VHB + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + VHA/VHB.

Le CIQ conclut qu'il est acceptable :

- D'utiliser un calendrier à 2+1 doses pour la vaccination des enfants âgés de 0-2 ans contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* de type B;
- De vacciner les enfants âgés de 0-2 ans avec 2 doses de vaccin contre l'hépatite B à la condition que la 2<sup>e</sup> dose soit donnée à l'âge de 12 mois ou plus;
- D'utiliser de façon interchangeable les vaccins combinés pentavalent (DCaT-Polio-Hib) et hexavalent (DCaT-Polio-Hib-VHB). Le vaccin bivalent (VHA/VHB) pourrait par ailleurs être utilisé dès l'âge de six mois pour remplacer la composante VHB du vaccin hexavalent.
- D'utiliser un calendrier à une seule dose de vaccin contre l'hépatite A à la condition que cette dose soit donnée à l'âge de 12 mois ou plus;
- Dans le cas où l'utilisation de deux doses du vaccin hexavalent ou bivalent ou une dose du vaccin hexavalent et une dose du vaccin bivalent était retenue, il serait prudent de s'assurer de l'immunogénicité d'un tel calendrier, même si on ne s'attend pas à une immunogénicité plus basse de ces vaccins en comparaison avec les vaccins monovalents utilisés dans les études mentionnées dans cet avis.

## 1 Mise en contexte

### 1.1 Questions du MSSS

---

En novembre 2015, le directeur national de santé publique a demandé un avis du Comité sur l'immunisation du Québec concernant la pertinence de maintenir un programme de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B dans l'éventualité où le vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB ne serait pas disponible pour une période d'au moins deux ans.

Dans le cas où le CIQ proposerait de poursuivre le programme de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B, le MSSS demandait des recommandations concernant le calendrier à utiliser.

### 1.2 Implantation de différents programmes de vaccination

---

Au Québec, la vaccination des jeunes enfants contre la diphtérie (D), le tétanos (T), la coqueluche (C) a débuté dans les années 1930-1950. Différents vaccins ont été utilisés depuis l'implantation de ces programmes. Après l'implantation du programme de vaccination systématique contre le *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) en 1992, et le changement du vaccin polio oral au vaccin inactivé contre la polio en 1996, le vaccin pentavalent (DCT-Polio-Hib) est devenu le vaccin de choix pour le programme de vaccination.

Le vaccin monovalent contre l'hépatite B est devenu disponible au Canada en 1983. Initialement, au Québec, ce vaccin a été recommandé aux personnes à risque élevé pour l'hépatite B, incluant les nourrissons nés de mères porteuses du virus.

Dans les rapports du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de 1991 et 2005, deux options pour la vaccination régulière contre l'hépatite B étaient envisagées : la vaccination des préadolescents à l'école ou la vaccination des nourrissons à la condition qu'un vaccin combiné soit utilisé. Dans ces rapports, on trouve les deux passages suivants « ...de vacciner les nourrissons quand un vaccin combiné sera disponible et que la durée d'efficacité du vaccin sera mieux connue » et « ...la vaccination des nourrissons contre l'hépatite B devrait être introduite à condition qu'un vaccin hexavalent soit utilisé »[1-2].

Au moment de la prise de décisions en 1991 et 2005, le vaccin hexavalent contenant la composante contre l'hépatite B n'était pas disponible au Canada. Conséquemment, un programme de vaccination des préadolescents en milieu scolaire a été retenu en priorité[1-2].

Le programme de vaccination des préadolescents, en place depuis 1994, s'est avéré hautement efficace. Il a permis, dans une période de temps relativement courte, de diminuer considérablement l'incidence de l'hépatite B. L'effet de ce programme a été observé dans tous les groupes d'âge et l'infection est presque complètement disparue dans les cohortes d'âge vaccinées[3-4].

Depuis 2008, le programme de vaccination contre l'hépatite B à l'école prévoit l'utilisation du vaccin Twinrix-Junior avec un calendrier à 2 doses (0-6 mois). L'utilisation de ce vaccin bivalent permet de diminuer le nombre d'injections reliées à la vaccination tout en assurant une immunité optimale contre les hépatites A et B.

Une déclaration du Comité Consultatif National en Immunisation (CCNI) sur l'utilisation des trois vaccins pentavalents et le vaccin hexavalent chez les nourrissons a été émise en 2007[5]. Dans cette déclaration, on trouve :

« Deux vaccins, Pediacel® et Infanrix<sup>MC</sup>-hexa, offrent des avantages logistiques et opérationnels par rapport aux deux autres vaccins (Pentacel et Infanrix-penta). Pediacel® n'a pas besoin d'être reconstitué et, du point de vue opérationnel, le fait d'être prémélangé prévient toute erreur durant le mélange du vaccin et épargne du temps lors de l'administration du produit. Infanrix<sup>MC</sup>-hexa contient l'antigène VHB et, s'il est utilisé plutôt que le vaccin monovalent contre l'hépatite B dans les provinces ou les territoires où les nourrissons sont vaccinés systématiquement contre le VHB, il devrait réduire de trois le nombre d'injections à administrer ».

De plus, de nouvelles données sur l'immunogénicité et l'efficacité à long terme des vaccins contre l'hépatite B lorsque donnés aux nourrissons sont devenues disponibles, incluant des données sur l'immunogénicité du vaccin Infanrix<sup>MC</sup>-hexa allant jusqu'à une période de 12 ans après la vaccination[6].

En conséquence, en 2011-2012, le CIQ s'est penché de nouveau sur les stratégies potentielles de vaccination contre l'hépatite B et l'hépatite A au Québec. À ce moment, le vaccin hexavalent était déjà disponible au Canada et il a été jugé que les données existantes étaient suffisamment solides pour recommander l'utilisation de ce vaccin dans le programme provincial de vaccination[7].

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2013, le vaccin hexavalent DCaT-Polio-Hib-VHB (Infanrix-hexa) est utilisé dans le cadre du Programme québécois d'immunisation des nourrissons. Les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> avril 2013 sont admissibles à recevoir ce vaccin à l'âge de 2, 4 et 18 mois. Les enfants nés avant le 1<sup>er</sup> avril 2013 ont reçu le vaccin pentavalent DCaT-Polio-Hib et seront vaccinés contre l'hépatite B en 4<sup>e</sup> année du primaire[8].

Les objectifs de cette recommandation (8) étaient les suivants :

- Augmenter la couverture vaccinale pour l'hépatite B (de 85-88 % couverture du programme scolaire à 96-98 % couverture avec les vaccins du nourrisson);
- Diminuer le nombre d'injections reliées à la vaccination durant la période de l'enfance (d'environ 80 000 injections/année si une seule dose de vaccin contre l'hépatite A est utilisée);
- Diminuer le risque d'acquisition de l'infection au virus de l'hépatite B durant la petite enfance (potentiellement 1-3 cas cliniques/année).

### 1.3 La pénurie du vaccin : causes et solutions possibles

---

La cause principale de la pénurie du vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB est reliée aux difficultés de production de la composante contre la coqueluche rencontrées par la compagnie GlaxoSmithKline (GSK). Présentement, GSK est le seul manufacturier qui commercialise un vaccin hexavalent.

Sur le marché international, cette pénurie est ressentie depuis plusieurs mois.

Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a effectué une analyse de la situation dans les pays de l'Union européenne et a émis certaines recommandations. Plusieurs pays ont dû ajuster leur calendrier de vaccination à la suite de cette

pénurie. L'option retenue varie selon le pays : l'Espagne et la Suède ont priorisé certaines formulations de vaccins pour les nourrissons versus les jeunes enfants. La Belgique et la France ont modifié la formulation du vaccin utilisé à l'âge de 4-6 ans. La Norvège a retardé l'introduction d'une nouvelle formulation du vaccin. La Roumanie et la Hongrie ont changé le calendrier de vaccination (2, 4, 6 et 18 mois pour 2, 4 et 11 mois) et la Bulgarie a dû suspendre temporairement la vaccination[9].

Après avoir analysé la situation sur le terrain, l'ECDC a émis des recommandations pour l'ajustement du calendrier de vaccination pour les enfants de 0-2 ans en cas de pénurie de vaccins comprenant la composante contre la coqueluche. Deux options ont été retenues :

- 1) Si disponible, utiliser un vaccin alternatif avec le calendrier déjà en place.
- 2) Pour les pays qui utilisent un calendrier à 3+1 doses (3 doses de primovaccination dans la première année de vie et une dose de rappel à 11-18 mois), passer à un calendrier à 2+1 doses (2 doses de primovaccination et une dose de rappel à 11-18 mois).

L'ECDC souligne que dans le cas d'utilisation des vaccins alternatifs, il faut surveiller la sécurité et l'efficacité de ces vaccins. Par ailleurs, il est préférable de ne pas utiliser des vaccins avec un contenu réduit de la composante contre la coqueluche pour la primovaccination, car il n'existe pas de données d'efficacité pour ce groupe d'âge.

Dans le cas du passage au calendrier 2+1, l'ECDC souligne que l'efficacité de ce calendrier est bien établie. En effet, il est utilisé avec succès dans une douzaine de pays européens. Certains pays ont une expérience de trois décennies avec ce calendrier. Cependant, l'ECDC mentionne que la dose préscolaire a une importance accrue quand on utilise le calendrier 2+1.

En effet, historiquement, les décisions concernant le nombre de doses de vaccins ayant les composantes DCT à donner aux nourrissons et jeunes enfants ont été motivées principalement :

- Pour le calendrier 3+1 doses, par la composante contre la coqueluche qui est moins immunogène.

- Pour le calendrier 2+1 doses, par les composantes contre la diphtérie et le tétanos qui sont hautement immunogènes.

L'ordre des groupes prioritaires à vacciner en cas de pénurie du vaccin recommandé par l'ECDC est le suivant :

- 1) Série primaire durant la 1<sup>re</sup> année de vie,
- 2) Vaccination durant la 2<sup>e</sup> année de vie,
- 3) Vaccination préscolaire.

## 2 Situation épidémiologique au Québec pour les six infections évitables par le vaccin hexavalent et le vaccin bivalent contre l'hépatite A et B

### Hépatites B

Le Québec est une région à basse endémicité pour l'hépatite B. La vaccination contre l'hépatite B pour les groupes à risque est offerte depuis 1983. Les efforts de prévention de cette infection incluent deux décennies de vaccination des préadolescents à l'école en 4<sup>e</sup> année du primaire, une vaccination de rattrapage des jeunes nés depuis 1983 et le dépistage de l'AgHBs chez les femmes enceintes[8]. Les nourrissons sont vaccinés avec le vaccin hexavalent depuis juin 2013. Une étude récente a évalué l'efficacité du programme de vaccination des préadolescents au Québec et a estimé l'impact additionnel que peut apporter un programme de vaccination des nourrissons[4]. Dans cette étude, les données cliniques, épidémiologiques et démographiques pour les cas rapportés de 1990 à 2013 ont été analysées. Durant cette période, le taux d'incidence des cas d'hépatite B aiguë dans la population générale, tout âge confondu, a diminué de 97 %, de 6,5 à 0,2 cas par 100 000 personnes/année (p.-a). En comparaison avec 1990, l'incidence a diminué de 0,6 en 1990 à zéro cas de 2010 à 2013 parmi les enfants de ≤ 9 ans, de 3,2 à zéro cas chez les 10 à 19 ans de 2007 à 2013 et de 15 à zéro cas par 100 000 p.-a chez les 20-29 ans en 2013 (tous les p < 0,0001). Huit des 9 cas d'hépatite B aiguë rapportés entre 2005 et 2013 parmi les enfants de neuf ans et moins étaient non évitables par un programme de

vaccination des nourrissons dès l'âge de 2 mois (ex. : nés dans une autre province ou pays, refus de la vaccination, échecs vaccinaux chez des enfants nés d'une mère porteuse).

De 1990 à 2013, la déclaration de nouveaux cas d'hépatite B chronique dans la population générale a diminué de 66 %, de 17,7 à 6,1 ( $p < 0,0001$ ) avec une réduction de 92 % (2,4 à 0,2;  $p < 0,001$ ) parmi les enfants de  $\leq 9$  ans et de 83 % (de 7,2 à 1,2;  $p = 0,003$ ) parmi les 10-19 ans. La grande majorité de cas chroniques ont été rapportés chez des immigrants fort probablement déjà infectés à l'arrivée au Canada (138 de 152 cas (91 %) rapportés chez les  $\leq 19$  ans). Les résultats de cette étude indiquent que les nouveaux cas d'hépatite B sont extrêmement rares au Québec et virtuellement absents chez les jeunes Québécois âgés de 30 ans et moins qui étaient admissibles à la vaccination. Avec de plus en plus de cohortes de naissance vaccinées contre l'hépatite B au Québec et dans le monde, on estime que le risque d'infection continuera à diminuer.

### Hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A pour les groupes à risque élevé est offerte au Québec depuis les années 1990. Depuis 2008, la vaccination à l'école avec un vaccin combiné contre l'hépatite A et B est offerte aux enfants de 4<sup>e</sup> année du primaire. De 2002 à 2007, l'incidence de la maladie dans la population générale variait de 1,1 à 1,6 cas par 100 000 p.-a. De 2009 à 2014, l'incidence moyenne de l'hépatite A était de 0,6 cas par 100 000 p.-a (48 cas par année)[10]. Une analyse plus approfondie des cas d'hépatite A a été effectuée en 2012. Cette analyse incluait une comparaison des particularités épidémiologiques de l'hépatite A au Québec et en Ontario, une province sans vaccination scolaire contre l'hépatite A. Les résultats montraient une diminution de l'incidence de la maladie dans les deux provinces. Cependant, après l'introduction de la vaccination à l'école au Québec, la diminution la plus importante a eu lieu dans le groupe d'âge admissible à la vaccination (10-14 ans; diminution de 81 % au Québec versus 36 % en Ontario)[11].

Malgré la faible incidence de l'hépatite A au Québec et au Canada, il faut mentionner que le risque de maladie persiste et que la proportion des adolescents et des adultes (groupe d'âge plus susceptible de faire une maladie grave) susceptibles à l'infection a augmenté

considérablement. En effet, une étude pancanadienne de séroprévalence d'anti-VHA réalisée au début des années 2000 a montré que seulement 2,7 % des jeunes de 8-13 ans avaient des anticorps[12]. Une autre étude a montré que seulement 33 % des Canadiens âgés de 18 à 69 ans ont des anti-VHA. Les taux de séropositivité variaient par groupe d'âge. Le taux était de 2,6 % chez les 18-29 ans, 6,1 % chez les 30-39 ans, 11,4 % chez les 40-49 ans, 26,4 % chez les 50-59 ans et 45,9 % chez les 60-69 ans. Ces résultats indiquent clairement un effet de cohorte. À mentionner aussi que 55 % de participants à cette étude ont rapporté au moins un voyage dans un pays endémique, mais que seulement 24 % de voyageurs ont rapporté avoir été vaccinés contre l'hépatite A. Les auteurs concluent que la grande majorité de la population canadienne reste susceptible à l'hépatite A[13].

### *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Dans les années 1980, environ 380 cas d'infections invasives au Hib étaient rapportés annuellement au Québec. Depuis l'implantation de la vaccination systématique contre le Hib en 1992, l'incidence des infections invasives à Hib a diminué considérablement[8]. Durant la dernière décennie, en moyenne moins de 10 cas d'infections invasives au Hib sont rapportés annuellement avec une incidence qui varie autour de 0,1 cas par 100 000 p.-a.

### Diphtérie, Tétanos et Poliomyélite

Les cas de diphtérie, tétanos et poliomyélite sont extrêmement rares, voire quasi inexistantes au Québec. Durant la dernière décennie, il y a eu au Québec 3 cas rapportés de tétanos, un cas de diphtérie, mais aucun cas de poliomyélite[10].

### Coqueluche

La coqueluche continue de présenter une activité cyclique revenant aux trois ou quatre ans. De 2009 à 2013, une moyenne annuelle de 588 cas de coqueluche ont été rapportés (7,1 cas par 100 000 p.-a). L'incidence se caractérise également par une saisonnalité avec une activité accrue de septembre à décembre. Les nourrissons restent le groupe d'âge le plus touché par la coqueluche. Entre 2000 et 2013, en moyenne 33/77 hospitalisations par an (42 %) et 5/7 admissions aux soins intensifs par an (67 %) survenaient chez les nourrissons de moins de trois mois. Plusieurs questions sur l'optimisation du programme existant de vaccination

contre la coqueluche (ex. : la vaccination des femmes enceintes, le cocooning, la vaccination à un âge plus précoce, l'utilisation de différents vaccins) ont fait l'objet de recherche et de discussion par plusieurs comités consultatifs[14-16]. Le présent avis n'a pas comme objectif de proposer des recommandations qui viseraient à optimiser le programme de vaccination contre la coqueluche.

### 3 Travaux effectués

En prenant en considération le contexte actuel de pénurie du vaccin Infanrix-hexa, mais aussi la situation épidémiologique actuelle au Québec, le CIQ s'est penché sur les scénarios potentiels de vaccination des enfants de 0-2 ans, avec un focus particulier sur la vaccination contre l'hépatite B.

Dans la situation actuelle, l'avis cherche à maintenir l'efficacité, la sécurité et l'efficience des programmes de vaccination déjà en place sans augmenter de façon significative le nombre d'injections ou les ressources humaines et matérielles dédiées à la vaccination.

Étant donné le temps limité disponible pour la production de cet avis, les travaux ont été réalisés en deux étapes assez rapprochées :

- 1) Une revue de la littérature centrée principalement sur l'immunogénicité et l'efficacité d'une ou deux doses du vaccin contre les hépatites A et B avec la présentation et la discussion des principaux résultats à la réunion du CIQ de décembre 2015. Durant cette réunion, différentes options pour la vaccination des enfants de 0-2 ans ont été discutées et des scénarios prioritaires ont été retenus. Basés sur les données présentées, certains membres du CIQ ont mentionné qu'un calendrier à 2 doses du vaccin contre l'hépatite B pourrait être envisagé pour les nourrissons et jeunes enfants, même en l'absence de pénurie du vaccin.
- 2) Une revue plus approfondie de la littérature a été effectuée à l'hiver 2016 en tenant compte des scénarios prioritaires retenus lors de la réunion du CIQ de décembre 2015. À la réunion de mars 2016, il a été souligné que les données disponibles dans la littérature montrent qu'un calendrier à 2 doses de vaccin contre l'hépatite B est hautement immunogène, ce qui devrait fournir une excellente protection contre la maladie clinique et l'infection

chronique au VHB. Mais, bien que les données suggèrent qu'un calendrier à 2 doses assure la même protection qu'un calendrier à 3 doses, elles proviennent d'études réalisées avec le vaccin monovalent. Si une des options proposées avec un calendrier à deux doses était mise de l'avant, il a été jugé qu'il serait prudent de s'assurer de l'immunogénicité d'un calendrier utilisant le vaccin hexavalent ou bivalent. Il a aussi été souligné que la question concernant la nécessité d'une telle évaluation n'avait pas été discutée en profondeur lors de la réunion du CIQ de décembre 2015 et que plus de détails seraient nécessaires sur le plan d'évaluation dans le cas d'un changement du calendrier en absence d'un contexte de pénurie. La version finale du présent avis a été discutée durant la réunion du CIQ de mars et approuvée en mai 2016.

## 4 Vaccination contre l'hépatite B

### 4.1 Vaccins contre l'hépatite B utilisés au Canada

Quatre vaccins contenant la composante contre l'hépatite B sont commercialisés au Canada :

- Engerix-B (GlaxoSmithKline),
- Recombivax-HB (Merck),
- Twinrix (GlaxoSmithKline),
- Infanrix-Hexa (GlaxoSmithKline).

Les deux premiers sont des vaccins monovalents contre l'hépatite B. Le Twinrix est un vaccin bivalent contre l'hépatite A et B et Infanrix-hexa, tel que déjà mentionné, est un vaccin hexavalent (DCaT-Polio-Hib-VHB). Les antigènes utilisés dans les deux derniers vaccins sont identiques à ceux qui entrent dans la composition du vaccin Engerix-B. La quantité d'antigène par dose varie selon l'âge de la personne vaccinée et le vaccin utilisé. Généralement, des calendriers de vaccination à deux et trois doses sont recommandés par les manufacturiers des vaccins contre l'hépatite B[17-18].

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B varie selon l'âge et l'état de santé de la personne vaccinée. En général, plus de 95 % des nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes produisent des anticorps (anti-HBs) après la vaccination[18].

Actuellement, un consensus existe pour dire que la protection clinique conférée par le vaccin est liée à l'atteinte d'un niveau d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L un à six mois après la vaccination, et non à la concentration maximale d'anti-HBs atteinte. Bien qu'on ait rapporté qu'une faible proportion de personnes vaccinées exposées au VHB ait développé une infection asymptomatique, les cas d'infection chronique ou de maladie chez les personnes vaccinées sont extrêmement rares. De plus, pour ces derniers cas, il n'est pas possible d'exclure qu'ils étaient déjà infectés au moment de la vaccination[19-20].

De plus, les études plus récentes montrent que même les individus qui ne développent pas d'anti-HBs 1-6 mois après la vaccination présentent une immunité cellulaire similaire à celle observée chez les individus anti-HBs positifs[21-23] et pourraient donc être protégés, malgré les titres d'anticorps faibles.

La durée de la protection conférée par le vaccin est de plus de 25 ans chez les personnes en bonne santé[24-26].

## 4.2 Immunogénicité et efficacité de 1, 2 ou 3 doses de vaccin contre l'hépatite B

Initialement, les vaccins contre l'hépatite B ont été utilisés principalement pour la prévention des infections au virus de l'hépatite B chez les jeunes enfants, surtout chez les nourrissons nés des mères porteuses du virus. C'est le groupe de la population qui est le plus à risque de développer une infection chronique et par la suite des séquelles débilantes comme la cirrhose et le cancer du foie. Pour prévenir ces infections, le vaccin doit être donné le plus tôt possible après la naissance (voire dès la naissance).

Durant la phase initiale du développement des vaccins contre l'hépatite B (années 1970-1980), très peu de données étaient disponibles concernant le mécanisme de protection contre l'infection. En effet, les seules connaissances et expériences à ce sujet étaient basées

sur l'utilisation des immunoglobulines contre l'hépatite B (HBIG) administrées presque exclusivement en post-exposition[27]. Les données existantes à ce moment montraient qu'une concentration de  $\geq 10$  UI/L d'anti-HBs après l'administration des HBIG protégeait contre la maladie. De plus, on ne savait pas si des titres d'anticorps plus élevés assuraient une meilleure protection, mais basée sur la plausibilité biologique, l'hypothèse que des titres plus élevés d'anticorps devraient assurer une protection à plus long terme a été retenue.

En conséquence, la grande majorité des essais cliniques réalisés à ce jour ont été menés en utilisant un calendrier à trois doses (0, 1, 6 ou 0, 2, 6 mois) et c'est le calendrier le plus souvent utilisé dans les programmes de vaccination contre l'hépatite B[18].

Cependant, plusieurs études montrent une excellente protection contre la maladie clinique et l'infection chronique après la vaccination avec deux et même avec une seule dose de vaccin.

### 4.2.1 ÉTUDES CHEZ LES NOURRISSONS

Deux essais cliniques menés par Tabor *et al.* et Lai *et al.* ont montré qu'un calendrier à deux ou trois doses du vaccin contre l'hépatite B était aussi immunogène et démontrait une persistance similaire des anticorps[28-29].

Plus spécifiquement, dans l'étude effectuée par Tabor *et al.* en Zambie, 101 enfants vaccinés durant la petite enfance avec 1, 2 (intervalle 1-2 mois entre les deux doses) ou 3 doses de vaccin monovalent ont été testés 2 et 9 ans plus tard. Deux ans après la vaccination, 89 % des sujets avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, sans différences importantes entre les trois groupes à l'étude. Neuf ans après la vaccination avec 3, 2 et 1 dose respectivement, 72 % (26/36), 74 % (23/31) et 56 % (19/34) avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de différence dans la persistance de l'immunité après 2 ou 3 doses du vaccin.

Dans l'essai prospectif randomisé mené par Lai *et al.*, 318 enfants âgés de 3 à 11 mois ont été recrutés. Les trois groupes à l'étude ont reçu :

- Groupe A : 2 doses de 5-microgrammes de vaccin recombinant à 0 et 1 mois;

- Groupe B : 3 doses de 5-microgrammes de vaccin recombinant à 0, 1 et 6 mois;
- Groupe C : 3 doses de 10-microgrammes de vaccin plasmatisé à 0, 1 et 6 mois.

Les auteurs mentionnent que 8 mois après la première dose, 93-99 % des sujets avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L. Cinq ans plus tard, 75-87 % avaient encore un titre de  $\geq 10$  UI/L. Dans les deux cas, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les trois groupes à l'étude. Les auteurs mentionnent aussi que cinq ans après la vaccination, la diminution proportionnelle des titres moyens géométriques (TMG) d'anti-HBs était moins importante dans le groupe A que dans les groupes B et C ( $p = 0,05$  et  $p = 0,015$  vs groupe B et C respectivement). Dans cet essai clinique réalisé dans une zone hypérendémique pour l'hépatite B, 42 épisodes d'augmentation significative des titres d'anti-HBs ont été rapportés. Les auteurs mentionnent que des réponses anamnestiques à la suite du contact avec le virus ont été observées, même chez les sujets qui n'avaient pas d'anti-HBs détectables, démontrant un *priming* antérieur, malgré l'absence d'anticorps mesurés. Aucun sujet n'a développé d'anti-HBc.

Par contre, les résultats des études de non-conformité (*non-compliance*; la comparaison rétrospective des résultats observés chez les sujets qui ont suivi le protocole de l'étude à 3 doses versus ceux qui ont reçu moins de 3 doses prévues par le protocole) sont ambigus probablement parce que les auteurs n'ont pas fait la distinction entre 1 et 2 doses, ce qui peut être crucial dans le cas des nourrissons nés de mères porteuses, ou parce que certains participants qui étaient déjà infectés ont cessé la vaccination à la suite des résultats de laboratoire positifs pour le VHB, ou ont développé des symptômes cliniques de la maladie[30-31].

Dans un autre essai clinique randomisé effectué dans une zone hyperendémique pour l'hépatite B (Burundi), l'immunogénicité et l'efficacité des calendriers à 2 doses (0 et 2 mois) et 3 doses (0, 2 et 12 mois) ont été comparées. Les auteurs mentionnent que deux mois après la deuxième dose, 96,8 % de sujets avaient un titre  $\geq 10$  UI/L d'anti-HBs. Cette proportion était similaire à celle observée 6 mois après la dose de rappel donnée à l'âge de 12 mois (95,6 %). De plus, les auteurs mentionnent que malgré les TMG d'anti-HBs plus bas après deux doses qu'après trois, l'efficacité

2 ans après la vaccination était la même peu importe le calendrier. Plus spécifiquement, l'efficacité à prévenir l'acquisition d'AgHBs était de 100 %, alors qu'elle était de 75 % à prévenir la séroconversion de l'anti-HBc[32]. À noter que la présence d'anti-HBc seule est souvent le résultat d'une exposition au virus de l'hépatite B sans aucune conséquence clinique pour l'individu[33].

Dans une autre étude réalisée, cette fois en Gambie, van der Sande *et al.* ont évalué l'efficacité de 2 et 3 doses de vaccin contre l'hépatite B parmi 523 enfants vaccinés avant l'âge de 12 mois. Dans cette étude, l'efficacité à prévenir une séroconversion de l'anti-HBc était de  $> 86$  % et celle à prévenir l'acquisition de l'AgHBs de  $> 92$  %, sans différence entre les deux groupes à l'étude. Les auteurs concluent que 2 et 3 doses de vaccin assurent le même niveau de protection pour au moins 7 ans[34]. À mentionner que les analyses des résultats de cette étude incluent des enfants nés de mères AgHBs négatives et des mères AgHBs et AgHBe positives. Donc, l'efficacité devrait être meilleure chez les enfants nés de mères non porteuses du virus pour lesquels le risque d'infection périnatale est absent.

À notre connaissance, il n'y a pas d'études ayant évalué les calendriers suivants : deux doses pédiatriques de vaccin bivalent contre l'hépatite A et B ou deux doses du vaccin hexavalent chez les nourrissons (sans dose de rappel pour l'hépatite B).

#### 4.2.2 ÉTUDES CHEZ LES PRÉADOLESCENTS, ADOLESCENTS ET ADULTES

Plusieurs études avec moins de 3 doses de vaccin ont été effectuées chez les préadolescents, les adolescents et les adultes. Récemment, Junewicz *et al.*[35] ont publié une courte revue des preuves existantes avec deux doses de vaccins contre l'hépatite B dans ces groupes d'âge. L'objectif principal de cette revue était de répondre à la question concernant l'utilité et la nécessité d'une dose de rappel pour les individus ayant reçu auparavant deux doses de vaccin. Les auteurs mentionnent que même si le calendrier à trois doses est devenu un standard de pratique[36], les données suggèrent que deux doses peuvent assurer une protection adéquate aux individus en bonne santé[35]. Basés sur l'analyse des résultats d'une dizaine d'études, les auteurs mentionnent que le calendrier à deux doses de vaccin recombinant offre une protection comparable à celle du calendrier à trois doses[35].

Par exemple, Marsano *et al.* ont évalué la présence d'anticorps et la mémoire immunitaire induite par 1, 2 et 3 doses de vaccin administrées aux adultes. Dans cet essai clinique, deux différents dosages d'antigène ont été utilisés (10 µg ou 20 µg). Le vaccin a été administré selon le calendrier 0 et 6 mois ou 0, 1 et 6 mois. Les auteurs mentionnent que même si seulement 46-67 % des sujets avaient un titre d'anti-HBs de  $\geq 10$  UI/L six mois après la première dose, virtuellement tous (97-99 %) ont développé des titres élevés d'anti-HBs un mois après la 2<sup>e</sup> dose. Les auteurs concluent que la réponse rapide et vigoureuse à la 2<sup>e</sup> dose indique la présence d'un excellent *priming* après la première dose.

Cassidy *et al.* ont mené un essai randomisé pour : 1) déterminer si 2 ou 3 doses de 5 µg ou 10 µg administrées à 4 ou 6 mois d'intervalle induisent un niveau comparable d'anti-HBs à celui observé avec le calendrier habituel de vaccination (5µcg à 0, 1 et 6 mois); 2) mesurer la réponse après la première dose; et 3) évaluer la mémoire immunitaire après 2 et 3 doses de vaccin. Mille vingt-six adolescents de 11-15 ans ont participé à cette étude. Dans tous les groupes à l'étude,  $\geq 95$  % des sujets avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L un mois après la dernière dose de vaccin. Les TMG variaient de 674,8 à 3049,4 IU/L. Les sujets vaccinés avec 2 ou 3 doses ont montré une mémoire immunitaire robuste lorsque vaccinés avec une dose de rappel 6 mois plus tard. Les auteurs ont conclu que le calendrier à 2 doses était aussi immunogène et induisait une mémoire immunitaire aussi robuste que le calendrier à 3 doses.

Une autre étude effectuée dans le même groupe d'âge[37] a comparé la réponse immunitaire après 2 et 3 doses de 20 µg de vaccin. Les conclusions de cette étude étaient :

- La vaccination avec deux doses de vaccin contre l'hépatite B confère une immunité à long terme et montre une mémoire immunitaire pour au moins cinq ans après la vaccination;
- La vaccination avec deux doses peut être considérée comme une alternative à la vaccination avec trois doses de vaccin contre l'hépatite B.

Les résultats de ces études confirment les données rapportées dans les années 1980-1990 chez les nourrissons et jeunes enfants et offrent de nouvelles preuves qui soutiennent l'utilisation des calendriers à deux doses[35].

## 4.3 Immunogénicité et efficacité du vaccin bivalent contre l'hépatite A et B

Les taux de séroconversion et les titres d'anticorps contre le VHA et le VHB obtenus après l'administration du vaccin combiné sont comparables ou supérieurs à ceux obtenus après l'administration des vaccins monovalents contre l'hépatite A et contre l'hépatite B[18].

Dans un essai clinique, 300 jeunes de 12-15 ans ont été randomisés (1 :1) pour recevoir 2 doses adultes (0, 6 mois) ou 3 doses pédiatriques (0, 1 et 6 mois) de Twinrix. Dix ans après la vaccination, dans les deux groupes à l'étude, 100 % des sujets étaient séropositifs pour l'anti-VHA et 85,9 % et 85,1 % avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, respectivement dans le groupe vacciné avec 2 et 3 doses. Les TMG d'anti-VHA et anti-HBs étaient similaires dans les deux groupes. Les auteurs ont conclu que 2 doses adultes espacées de 6 mois est une alternative pour le calendrier conventionnel à 3 doses pédiatriques[38]. Ces résultats corroborent ceux rapportés dans d'autres essais cliniques menés auprès des jeunes enfants.

Par exemple, sur la base des résultats de deux autres essais cliniques, Van der Wielen *et al.* et Van Damme *et al.* ont conclu que le calendrier à 2 doses de Twinrix peut être une solution de rechange pour la prévention de l'hépatite A et B chez les enfants âgés de 1 à 11 ans[39-40].

Les résultats d'une revue sur l'immunogénicité et la sécurité du vaccin combiné contre l'hépatite A et B effectuée par Murdoch *et al.* vont dans la même direction[41]. Les auteurs ont conclu que le calendrier à 3 doses est un choix pratique pour les individus à risque immédiat d'exposition au VHB et le calendrier à 2 doses (0, 6 ou 0, 12 mois) peut être un choix pour les programmes de vaccination dans les régions à bas risque. Les auteurs concluent aussi que les modèles pharmacoéconomiques suggèrent que l'utilisation du vaccin combiné contre l'hépatite A et B est coût-efficace en comparaison avec la non-vaccination ou la vaccination avec le vaccin monovalent contre l'hépatite B.

À la suite de l'accumulation des données sur l'immunogénicité du vaccin combiné contre l'hépatite A et B, le Twinrix et l'Ambirix (analogue européen de

Twinrix) ont été homologués pour l'utilisation à 2 doses de 1mL espacées de 6 à 12 mois chez les enfants de 1 à 15 ans[42-43].

Deux essais randomisés ont été menés au Québec pour évaluer l'immunogénicité de deux doses du vaccin combiné contre les hépatites A et B. Le premier essai[44] a évalué l'immunogénicité comparative de 2 doses (0 et 6 mois) de Recombivax-HB (2,5 µcg) et Twinrix-Junior (360/10µg) parmi 704 enfants âgés de 8 à 10 ans. Quatre à huit semaines après la 2<sup>e</sup> dose, plus de 97 % de sujets dans les deux groupes à l'étude ont séroconverti pour l'anti-HBs et 94,4 % et 96,5 % ( $p = 0,17$ ) avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L respectivement dans le groupe Recombivax-HB et Twinrix-Junior. Sept ans après la vaccination, 72 % et 92 % des sujets avaient des anti-HBs détectables et 55,6 % et 75,1 % un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, respectivement dans le groupe Recombivax-HB et Twinrix-Junior. Tous les sujets (100 %) vaccinés avec Twinrix-Junior étaient anti-VHA positif et 97,8 % avaient un titre d'anti-VHA  $\geq 20$  UI/L. Après une dose de rappel donnée 7 ans après la vaccination primaire, 98 % et 100 % des sujets avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, respectivement dans le groupe Recombivax-HB et Twinrix-Junior. Dans le groupe Twinrix-Junior, 100 % des sujets avaient un titre d'anti-VHA  $\geq 20$  UI/L. Les hauts TMG observés dans les deux groupes à l'étude indiquent la présence d'une excellente mémoire immunitaire. La comparaison des résultats obtenus dans cette étude avec ceux obtenus dans une autre étude québécoise (*bridging study*) montre que 2 doses de Twinrix-Junior induisent une immunité non inférieure à celle observée après 3 doses de Recombivax-HB (0, 1 et 6 mois)[45-47].

Un autre essai randomisé récent a évalué l'immunogénicité de 2 doses (0 et 6 mois) de Twinrix-Junior (360/10µg) lorsque co-administrées avec le vaccin contre les virus du papillome humain (VPH) ou administrées à un mois d'intervalle. Six mois après la première dose, 44-59 % des sujets avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L et 100 % étaient anti-VHA positifs (67-73 %  $\geq 20$  UI/L). Un mois après la 2<sup>e</sup> dose, 98-99 % de sujets avaient un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L et 100 % un titre d'anti-VHA de  $\geq 20$  UI/L. Ces résultats sont en concordance avec les résultats rapportés dans les études chez les jeunes enfants et indiquent qu'une seule dose de vaccin contre l'hépatite A est suffisante pour assurer le *priming*[48].

#### 4.4 Importance de l'intervalle entre les doses

L'impact de l'intervalle entre les doses de vaccin contre l'hépatite B a fait l'objet de recherche dans les études avec 2 et 3 doses de vaccin. Une étude effectuée par Heron *et al.*[49] montre que 2 doses de vaccin contre l'hépatite B données à 12 mois d'intervalle induisent une séroprotection non inférieure à celle observée après 3 doses (0, 2 et 6) ou 2 doses données à 6 mois d'intervalle[37]. De plus, une étude effectuée par Jackson *et al.*[50] a évalué l'impact d'une 3<sup>e</sup> dose de vaccin donnée 1 à 10 ans après la vaccination avec 2 doses. Sur la base des résultats de ces études, Junewicz *et al.* ont conclu qu'un intervalle plus long entre les doses n'a pas d'impact négatif sur la réponse immunitaire[35].

### 5 La vaccination avec 1 et 2 doses de vaccin contre l'hépatite A

Les vaccins contre l'hépatite A sont très immunogènes. Plus de 40 études d'immunogénicité et d'efficacité effectuées dans les deux dernières décennies montrent de façon constante qu'une ou deux doses de vaccin assurent une excellente immunogénicité et protection contre la maladie clinique.

Par exemple, une revue des essais cliniques réalisés avec le vaccin Havrix a conclu qu'une dose de vaccin administrée après l'âge d'un an assure une persistance des anticorps pour au moins 12 mois[51].

Cependant, il faut noter que la majorité des essais cliniques effectués dans les années 1990 ont inclus des enfants âgés de 12 mois et plus. Ce choix s'expliquait par l'interférence observée, dans certaines études, entre les anticorps maternels présents chez les nourrissons et la réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite A[52].

Pour une meilleure compréhension de cette interférence, Lagos *et al.* ont réalisé un essai clinique dans lequel 108 nourrissons nés d'une mère positive pour anti-VHA ont été recrutés. Les auteurs ont trouvé qu'étant donné le transfert passif d'anticorps, 91 nourrissons sur 108 étaient toujours positifs au moment de la vaccination à l'âge de 6 mois. Un mois

après la 1<sup>re</sup> dose, les TMG des anti-VHA variaient de 272 à 292 UI/L. Les TMG ont diminué considérablement 6 mois après la 1<sup>re</sup> dose (76-77 UI/L), mais ont augmenté de 22,3 à 24,6 fois après l'administration d'une dose de rappel. Les auteurs ont conclu qu'une dose pédiatrique de vaccin administrée aux enfants anti-VHA positifs à l'âge de 6 mois assure un excellent *priming* et que le vaccin peut être administré dans ce groupe d'âge[52].

Une analyse de 37 essais cliniques réalisés dans 20 pays différents parmi des sujets âgés de 6 mois et plus a conclu que le vaccin Avaxim montre une excellente immunogénicité dans différents groupes d'âge et que le *priming* immunitaire est obtenu virtuellement chez tous les sujets après une seule dose de vaccin. Les auteurs ont aussi mentionné que la 2<sup>e</sup> dose de vaccin donnée 6-36 mois après la vaccination primaire pourrait renforcer la réponse immunitaire[53]. Cependant, l'importance clinique d'un tel renforcement n'a jamais été démontrée.

Une autre analyse plus récente effectuée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)[54] avait comme objectif d'identifier les données concernant la protection assurée par une seule dose de vaccin et d'évaluer l'effet d'une dose de rappel donnée à des intervalles flexibles. Les auteurs ont répertorié 15 publications qui présentaient des résultats après une seule dose de vaccin. De façon consistante, les études indiquent que la réponse immunitaire lors de la dose de rappel est indépendante du temps depuis l'administration de la première dose. Les auteurs concluent que la protection persiste après une seule dose du vaccin pour au moins 11 ans.

Il faut mentionner qu'il n'y a pas de consensus sur le titre protecteur d'anti-VHA ni sur la nécessité de la persistance des anticorps post-vaccinaux dans la protection contre la maladie clinique. Les données suggèrent que la protection contre la maladie clinique est présente même chez les individus qui n'ont pas d'anticorps détectables[55]. Dans une telle situation, il est important de se pencher sur les données d'efficacité du vaccin contre l'hépatite A.

Les données d'efficacité d'une seule dose de vaccin contre l'hépatite A proviennent principalement des études chez les voyageurs, de l'utilisation du vaccin en post-exposition et des pays d'Amérique latine qui ont

implanté des programmes de vaccination avec une seule dose de vaccin.

Une analyse des résultats des études effectuées parmi les voyageurs et les personnes exposées au VHA montre qu'une seule dose de vaccin assure la protection et que le vaccin peut être administré aux voyageurs à n'importe quel moment avant le départ[55].

L'efficacité du vaccin par rapport aux immunoglobulines humaines (Ig) a été évaluée lors de 10 épidémies survenues en Europe[56]. Les contacts directs des cas confirmés d'hépatite A ont reçu soit le vaccin (n = 2 171) soit des Ig (n = 3 837). Dans les 45 jours (période maximale d'incubation) suivant l'intervention, 67 cas d'hépatite A ont été diagnostiqués : 16 cas dans le groupe ayant reçu le vaccin (0,7 % des sujets) et 51 cas dans le groupe ayant reçu des Ig (1,3 % des sujets). Un suivi de 3 ans des individus ayant reçu le vaccin a permis aux auteurs de conclure que l'immunisation avec une dose de vaccin en post-exposition confère une protection à long terme et est efficace dans le contrôle des épidémies.

Les principales données de surveillance après l'utilisation d'une seule dose de vaccin parviennent d'Argentine. Dans ce pays, des épidémies importantes d'hépatite A sont survenues en 2003-2004. La vaccination systématique des enfants âgés de 12 mois avec une dose de vaccin a été introduite en 2005[57]. Une analyse longitudinale a comparé l'incidence de la maladie entre 2006-2011 à celle de 2000-2002. Une réduction de l'incidence de la maladie de 88 % ( $p < 0,0001$ ) a été observée dans la période post-vaccination dans la population générale (immunité directe et indirecte). La réduction la plus importante de l'incidence a été observée parmi les jeunes enfants admissibles à la vaccination. Les auteurs ont conclu que la vaccination avec une seule dose de vaccin est hautement efficace. Cette conclusion est cohérente avec les résultats de plusieurs autres études effectuées dans différents pays[58-64].

Cependant, les données d'efficacité des vaccins contre l'hépatite A sont limitées à une durée de suivi d'environ 20 ans, alors qu'une protection à vie est désirée dans le cas de cette infection. L'infection naturelle entraîne une protection à vie où la mémoire cellulaire y joue un rôle important[18]. Une étude récente a évalué la réactivité fonctionnelle des cellules mémoire après 1 et 2 doses

de vaccin et après l'infection naturelle. Les tests de prolifération ont montré des réponses similaires après chacune des deux doses de vaccin et celles observées chez les individus ayant fait une infection au VHA. Les auteurs ont conclu : 1) qu'une seule dose de vaccin induit une mémoire cellulaire similaire à celle observée après une infection naturelle; 2) que l'immunité cellulaire spécifique au VHA induite par une dose de vaccin persiste indépendamment du niveau d'anticorps; et 3) que la vaccination avec une seule dose de vaccin peut être une stratégie de prévention de l'hépatite A[65].

Malgré le fait que les vaccins contre l'hépatite A assurent une excellente protection, il y a des échecs vaccinaux mais ceux-ci sont extrêmement rares. En effet, depuis l'arrivée des vaccins sur le marché dans les années 1990, on a répertorié dans la littérature une dizaine de cas d'infection clinique chez des sujets apparemment immunocompétents et correctement vaccinés[66-71]. Un délai trop court (11 à 13 jours) entre la vaccination et l'exposition a été avancé comme explication possible pour l'apparition de certains cas[70]. L'hypothèse d'une dissociation entre la réponse humorale et cellulaire à la vaccination pourrait également expliquer des échecs cliniques chez certains patients, malgré un taux d'anticorps considéré comme protecteur[72]. La majorité des cas décrits dans la littérature sont survenus chez des individus vaccinés à l'âge adulte.

## 6 Sommaire

Il existe beaucoup de variations dans les calendriers de vaccination utilisés chez les enfants de 0 à 2 ans par différents pays. Malgré ces différences, les programmes de vaccination en place se sont montrés hautement efficaces pour la prévention des maladies ciblées.

Au Québec et au Canada, chez les enfants âgés de 0 à 2 ans, les vaccins DCT avec ou sans HB sont utilisés selon le calendrier 3+1 doses (3 doses pour la primovaccination et une dose de rappel durant la 2<sup>e</sup> année de vie). L'efficacité plus faible de la composante contre la coqueluche a été le facteur principal qui a déterminé l'utilisation de 3 doses du vaccin durant les premiers 6 mois de vie. Cependant, les données européennes suggèrent qu'un calendrier à 2+1 doses peut être utilisé sans impact significatif sur la protection clinique assurée par ces vaccins.

Les résultats des essais cliniques et de la surveillance post-implantation montrent que les vaccins contre l'hépatite A ou B sont hautement efficaces pour au moins 2-3 décennies. Les cas cliniques parmi les vaccinés sont extrêmement rares, indépendamment du nombre de doses et de la quantité d'antigènes reçus.

Les données existantes montrent que 2 doses de vaccin contre l'hépatite B administrées à un intervalle de 6 mois et plus sont hautement immunogènes et assurent une excellente protection contre la maladie clinique et l'infection chronique aux VHB. Cette protection est présente non seulement chez les individus qui ont un titre d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L mais aussi chez la grande majorité des individus qui ont un titre bas ou non détectable d'anti-HBs après la vaccination.

Les données disponibles montrent aussi qu'une seule dose de vaccin contre l'hépatite A donnée aux enfants et adolescents en bonne santé assure une excellente protection contre la maladie clinique.

Les vaccins contre l'hépatite B sont jugés interchangeable entre eux. C'est également le cas pour les vaccins contre l'hépatite A. Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas de données sur l'utilisation de deux doses de vaccin hexavalent DCaT-Polio-Hib-VHB administrées à l'âge de 2 et 18 mois, d'une dose de vaccin hexavalent DCaT-Polio-Hib-VHB à l'âge de

2 mois suivie d'une dose de vaccin bivalent VHA/VHB administrée à 18 mois ou de deux doses de vaccin combinées VHA/VHB à l'âge de 6 et 18 mois. Ainsi, si un de ces calendriers était retenu, une évaluation de l'immunogénicité des composantes contre l'hépatite B et A devrait être effectuée. Les résultats d'une telle évaluation permettront de s'assurer que le programme induit une immunité adéquate ou, si jugé nécessaire, d'intervenir au moment opportun.

## 7 Recommandations du CIQ

Dans le cas d'une pénurie de vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB, compte tenu des données existantes sur l'immunogénicité, de l'efficacité de différentes composantes des vaccins combinés utilisés chez les enfants de 0-2 ans et de la situation épidémiologique au Québec, le CIQ recommande de continuer la vaccination des enfants de 0-2 ans contre les six infections présentement évitables avec le vaccin combiné DCaT-Polio-Hib-VHB.

Les calendriers potentiels retenus tiennent compte :

- du nombre d'injections par session de vaccination (le but étant d'éviter plus de 2 injections par visite avant l'âge de 12 mois);
- de la meilleure efficacité des programmes dans le cas d'utilisation des vaccins combinés;
- de la possibilité d'achat ou non d'une quantité de vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB suffisante pour administrer au moins une dose aux enfants âgés de moins de 6 mois;
- de la disponibilité d'une quantité suffisante ou limitée du vaccin bivalent contre l'hépatite A et B;
- de la réponse immunitaire plus robuste contre l'hépatite B dans le cas d'utilisation d'un vaccin bivalent contre l'hépatite A et B.

Les options prioritaires sont les suivantes :

- Option 1 : si le vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB est disponible dans une quantité suffisante pour couvrir chaque cohorte de naissance avec seulement une dose du vaccin :
  - 2 mois **DCaT-Polio-Hib-VHB** + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 6 mois DCaT-Polio-Hib;

- 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
- 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + **VHA/VHB**.
- Option 2 : si le vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB n'est pas disponible :
  - 2 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 6 mois DCaT-Polio-Hib + **VHA/VHB**;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + **VHA/VHB**.
- Option 3 : si le vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB n'est pas disponible et la quantité de vaccin VHA/VHB est limitée :
  - 2 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 6 mois DCaT-Polio-Hib + **VHB**;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + **VHA/VHB**.
- Option 4 : si les deux vaccins DCaT-Polio-Hib-VHB et DCaT-Polio-Hib sont disponibles en quantité limitée :
  - 2 mois **DCaT-Polio-Hib-VHB** + PCV13;
  - 4 mois DCaT-Polio-Hib + PCV13;
  - 12 mois RRO + PCV13 + MenC;
  - 18 mois RROV + DCaT-Polio-Hib + **VHA/VHB**.

Une analyse des données d'efficacité et d'immunogénicité déjà disponibles du calendrier 2 + 1 pour la coqueluche devra être réalisée si les pénuries sont telles que l'option 4 est retenue.

### Le CIQ conclut qu'il est acceptable :

- D'utiliser un calendrier à 2+1 doses pour la vaccination des enfants âgés de 0-2 ans contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* de type B;
- De vacciner les enfants âgés de 0-2 ans avec 2 doses de vaccin contre l'hépatite B à la condition que la 2<sup>e</sup> dose soit donnée à l'âge de 12 mois ou plus;

- D'utiliser de façon interchangeable les vaccins combinés pentavalent (DCaT-Polio-Hib) et hexavalent (DCaT-Polio-Hib-VHB). Le vaccin bivalent (VHA/VHB) pourrait par ailleurs être utilisé dès l'âge de six mois pour remplacer la composante VHB du vaccin hexavalent.
- D'utiliser un calendrier à une seule dose de vaccin contre l'hépatite A à la condition que cette dose soit donnée à l'âge de 12 mois ou plus;
- Comme mentionné durant la réunion de CIQ de mars 2016, dans le cas où l'utilisation de deux doses du vaccin hexavalent ou bivalent ou une dose du vaccin hexavalent et une dose du vaccin bivalent était retenue, il serait prudent de s'assurer de l'immunogénicité d'un tel calendrier, même si on ne s'attend pas à une immunogénicité plus basse de ces vaccins en comparaison avec les vaccins monovalents utilisés dans les études mentionnées dans cet avis.

## 8 Impacts attendus de l'ajustement du calendrier

On estime que les ajustements recommandés dans le cas d'une pénurie du vaccin DCaT-Polio-Hib-VHB n'auront pas d'impact épidémiologique négatif.

Il est attendu que les ajustements apportés au calendrier de vaccination des enfants de 0-2 ans auront des impacts opérationnels et techniques[9].

Pour le volet opérationnel, il est à prévoir :

- La formation des vaccinateurs;
- La communication avec les professionnels de la santé;
- La mise à jour des outils destinés aux vaccinateurs et aux parents si jugée nécessaire.

Pour le suivi du programme dans le cas d'ajustement, les éléments suivants devront être prévus :

- Des évaluations périodiques de l'épidémiologie des infections évitables par les vaccins en cause;
- Des études d'immunogénicité pour s'assurer que les réponses immunitaires sont adéquates;
- L'évaluation de l'acceptabilité de 3 injections à l'âge de 18 mois;
- Des évaluations périodiques de la sécurité des vaccins utilisés.

## Références

- 1 Duval, B., Deguire, H., Delage, G., Dion, R., Villeneuve, J.-P. Contrôle de l'hépatite B par l'immunisation au Québec. Québec: Comité sur l'immunisation du Québec, 1991, 165 p.
- 2 Duval, B., Gilca, V., Comité sur l'immunisation du Québec. La prévention de l'hépatite B par l'immunisation au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2005, 72 p.
- 3 Gilca, V., Duval, B., Boulianne, N., Dion, R., De Serres, G. Impact of the quebec school-based hepatitis B immunization program and potential benefit of the addition of an infant immunization program. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):372-4.
- 4 Porgo, T. V., Gilca, V., De Serres, G., Tremblay, M., Skowronski, D. Dramatic reduction in hepatitis B through school-based immunization without a routine infant program in a low endemicity region. *BMC Infect Dis.* 2015;15:227.
- 5 Agence de la santé publique du Canada. ARCHIVÉ - Déclaration sur l'usage recommandé des vaccins pentavalents et hexavalents [En ligne] : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07vol33/acs-01/index-fra.php> (Page consultée le 11 février 2016).
- 6 Baldo, V., Bonanni, P., Castro, M., Gabutti, G., Franco, E., Marchetti, F., *et al.* Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; Infanrix hexa: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(1):129-37.
- 7 Gilca, V., Boulianne, N., De Serres, G., Porgo Teegwende, V., De Wals, P. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la pertinence d'un programme public de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B avec le vaccin Hexavalent DCaT-VPI-Hib-VHB. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2012, 28 p.
- 8 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. 6<sup>e</sup> édition, [En ligne]. <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/6335dd4e0226af59852575cc0048804d?OpenDocument>
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunisation programmes in the EU/EEA [En ligne] : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/vaccine-shortage-rapid-risk-assessment-october-2015.pdf> (Page consultée le 11 février 2016).
- 10 Bureau de surveillance et de vigie. Vigie et surveillance des maladies à déclaration obligatoire d'origine infectieuse [En ligne] : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-268-03W.pdf> (Page consultée le 11 février 2016).
- 11 Gilca, V., De Serres, G., Dionne, M., Boulianne, N., De Wals, P. Changing immunization programs: evidence based approach for Hepatitis A vaccination implementation in a low endemic area. Poster presentation. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Belgium, Brussels, June 9-13. 2009.
- 12 Duval, B., De Serres, G., Ochnio, J., Scheifele, D., Gilca, V. Nationwide Canadian study of hepatitis A antibody prevalence among children eight to thirteen years old. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(6):514-519.
- 13 Scheifele, D. W., De Serres, G., Gilca, V., Duval, B., Milner, R., Ho, M., *et al.* A nationwide survey of past hepatitis A infections among Canadian adults. *Vaccine.* 2010;28(32):5174-8.
- 14 Klein, N. P., Bartlett, J., Rowhani-Rahbar, A., Fireman, B., Baxter, R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med.* 2012;367(11):1012-9.
- 15 Skowronski, D. M., Janjua, N. Z., Tsafack, E. P., Ouakki, M., Hoang, L., De Serres, G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):318-27.
- 16 van der Maas, N. A., Mooi, F. R., de Greeff, S. C., Berbers, G. A., Spaendonck, M. A., de Melker, H. E. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine.* 2013;31(41):4541-7.
- 17 FDA licensure of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, hepatitis B (recombinant), and poliovirus vaccine combined, (PEDIARIX) for use in infants. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(10):203-4.

- 18 Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A. (2012). Vaccines. Sixth Edition, In Stanley, A., Plotkin and Walter A. Orenstein, Philadelphia, Saunders Elsevier, 1550 p.
- 19 Fitzsimons, D., Hendrickx, G., Vorsters, A., Van Damme, P. Hepatitis B vaccination: A completed schedule enough to control HBV lifelong?: Milan, Italy, 17-18 November 2011. *Vaccine*. 2013;31(4):584-90.
- 20 Spradling, P. R., Kamili, S., Xing, J., Drobeniuc, J., Hu, D. J., Middleman, A. B. Response to challenge dose among young adults vaccinated for hepatitis B as infants: importance of detectable residual antibody to hepatitis B surface antigen. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(5):529-33.
- 21 Zaffina, S., Marcellini, V., Santoro, A. P., Scarsella, M., Camisa, V., Vinci, M. R., *et al*. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. *Vaccine*. 2014;32(51):6902-6910.
- 22 Rosenberg, C., Bovin, N. V., Bram, L. V., Flyvbjerg, E., Erlandsen, M., Vorup-Jensen, T., *et al*. Age is an important determinant in humoral and T cell responses to immunization with hepatitis B surface antigen. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(7):1466-76.
- 23 Carollo, M., Palazzo, R., Bianco, M., Pandolfi, E., Chionne, P., Fedele, G., *et al*. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. *Vaccine*. 2013;31(3):506-13.
- 24 Mendy, M., Peterson, I., Hossin, S., Peto, T., Jobarteh, M. L., Jeng-Barry, A., *et al*. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS one*. 2013;8(3):e58029.
- 25 Chaves, S. S., Fischer, G., Groeger, J., Patel, P. R., Thompson, N. D., Teshale, E. H., *et al*. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine*. 2012;30(9):1644-9.
- 26 Bruce, M. G., Bruden, D., Hurlburt, D., Zanis, C., Thompson, G., Rea, L., *et al*. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis*. 2016
- 27 Hepatitis B Immune Globulin [En ligne]. <http://www.drugs.com/monograph/hepatitis-b-immune-globulin.html#r112>
- 28 Tabor, E., Cairns, J., Gerety, R. J., Bayley, A. C. Nine-year follow-up study of a plasma-derived hepatitis B vaccine in a rural African setting. *J Med Virol*. 1993;40(3):204-9.
- 29 Lai, C. L., Wong, B. C., Yeoh, E. K., Lim, W. L., Chang, W. K., Lin, H. J. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepatology*. 1993;18(4):763-67.
- 30 Kohn, M. A., Farley, T. A., Scott, C. The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers: lessons from the Louisiana PÉRINATAL Hepatitis B Immunization Program. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(6):535-540.
- 31 Coursaget, P., Leboulleux, D., Soumare, M., le Cann, P., Yvonne, B., Chiron, J. P., *et al*. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatology*. 1994;21(2):250-54.
- 32 Perrin, J., Coursaget, P., Ntareme, F., Chiron, J. P. Hepatitis B immunization of newborns according to a two dose protocol. *Vaccine*. 1986;4(4):241-4.
- 33 Asim, M., Ali, R., Khan, L. A., Husain, S. A., Singla, R., Kar, P. Significance of anti-HBc screening of blood donors and its association with occult hepatitis B virus infection: Implications for blood transfusion. *Indian J Med Res*. 2010;132:312-7.
- 34 van der Sande, M. A., Mendy, M., Waight, P., Doherty, C., McConkey, S. J., Hall, A. J., *et al*. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine*. 2007;25(8):1509-12.
- 35 Junewicz, A., Brateanu, A., Nielsen, C. Q: Do patients who received only two doses of hepatitis B vaccine need a booster? *Cleve Clin J Med*. 2014;81(6):346-8.
- 36 Leuridan, E., Van Damme, P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):68-75.
- 37 Heron, L., Selnikova, O., Moiseieva, A., Van Damme, P., van der Wielen, M., Levie, K., *et al*. Immunogenicity, reactogenicity and safety of two-dose versus three-dose (standard care) hepatitis B immunisation of healthy adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2007;25(15):2817-22.
- 38 Beran, J., Kervyn, D., Wertzova, V., Hobzova, L., Tichy, P., Kuriyakose, S., *et al*. Comparison of long-term (10 years) immunogenicity of two- and three-dose regimens of a combined hepatitis A and B vaccine in adolescents. *Vaccine*. 2010;28(37):5993-7.

- 39 Van der Wielen, M., Van Damme, P., Collard, F. A two dose schedule for combined hepatitis A and hepatitis B vaccination in children ages one to eleven years. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(9):848-853.
- 40 van Damme, P., Kafaja, F., Van Der Wielen, M., Leyssen, M., Jacquet, J. M. Long-term immunogenicity and immune memory after two doses of the adult formulation of a combined hepatitis A and B vaccine in children 1 to 11 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):703-5.
- 41 Murdoch, D. L., Goa, K., Figgitt, D. P. Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs.* 2003;63(23):2625-49.
- 42 European Medicine Agency. Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produit [En ligne] : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000426/WC500024579.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000426/WC500024579.pdf) (Page consultée le 11 février 2016).
- 43 GlaxoSmithKline Inc. Twinrix combined hepatitis A and hepatitis B vaccine suspension for injection. Ontario: GlaxoSmithKline, 2004, 26 p.
- 44 Duval, B., Boulianne, N., De Serres, G., Deceuninck, G., Lavoie, F., Rochefort, J., *et al.* Protection contre l'hépatite A et B conférée par deux doses de Recombivax 2,5 ug ou deux doses de Twinrix junior chez des enfants âgés de 8 à 10 ans. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2003, 52.
- 45 Gilca, V., Dionne, M., Boulianne, N., Murphy, D., De Serres, G. Long-term immunogenicity of two pediatric doses of combined hepatitis A and B or monovalent hepatitis B vaccine in 8 to 10-year-old children and the effect of a challenge dose given seven years later. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(10):916-8.
- 46 Gilca, V., De Serres, G., Boulianne, N., Murphy, D., De Wals, P., Ouakki, M., *et al.* Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2013;31(3):448-51.
- 47 Gilca, V., De Serres, G., Boulianne, N., Murphy, D., Ouakki, M., De Wals, P., *et al.* Long-term persistence of immunity after vaccination of pre-adolescents with low doses of a recombinant hepatitis B vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1685-90.
- 48 Gilca, V., Sauvageau, C., Boulianne, N., De Serres, G., Couillard, M., Kraiden, M., *et al.* Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2438-45.
- 49 Heron, L. G., Chant, K. G., Jalaludin, B. B. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine.* 2002;20(29-30):3472-3476.
- 50 Jackson, Y., Chappuis, F., Mezger, N., Kanappa, K., Loutan, L. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine.* 2007;25(17):3482-4.
- 51 Van Damme, P., Mathei, C., Thoelen, S., Meheus, A., Safary, A., Andre, F. E. Single dose inactivated hepatitis A vaccine: Rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. *J Med Virol.* 1994;44(4):435-441.
- 52 Lagos, R., Munoz, A., Dumas, R., Pichon, S., Zambrano, B., Levine, M., *et al.* Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during the first year of life in presence of maternal antibodies. *Vaccine.* 2003;21(25-26):3730-3.
- 53 Vidor, E., Dumas, R., Porteret, V., Bailleux, F., Veitch, K. Aventis Pasteur vaccines containing inactivated hepatitis A virus: a compilation of immunogenicity data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(4):300-9.
- 54 Ott, J. J., Irving, G., Wiersma, S. T. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine.* 2012;31(1):3-11.
- 55 Connor, B. A. Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 10A:58S-62S.
- 56 Kohl, I., Nemecek, V., Summerova, M., Chlibek, R., Nad'ova, K., Minarikova, O. Long-term protective effect of post-exposure Havrix administration during viral hepatitis Type A outbreaks. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(12):893-9.
- 57 Vizzotti, C., Gonzalez, J., Gentile, A., Rearte, A., Ramonet, M., Canero-Velasco, M. C., *et al.* Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):84-8.
- 58 Espul, C., Benedetti, L., Linares, M., Cuello, H., Rasuli, A. Five-year follow-up of immune response after one or two doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina. *J Viral Hepat.* 2015;22(4):453-8.

- 59 Lee, S. D., Chan, C. Y., Yu, M. I., Wang, Y. J., Lo, K. J., Safary, A. Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(7):1360-1362.
- 60 Beck, B. R., Hatz, C., Bronnimann, R., Herzog, C. Successful booster antibody response up to 54 months after single primary vaccination with virosome-formulated, aluminum-free hepatitis A vaccine. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):e126-8.
- 61 Poovorawan, Y., Theamboonlers, A., Safary, A. Single-dose hepatitis A vaccination: comparison of different dose levels in adolescents. *Vaccine.* 1996;14(12):1092-1094.
- 62 Orr, N., Klement, E., Gillis, D., Sela, T., Kayouf, R., Derazne, E., *et al.* Long-term immunity in young adults after a single dose of inactivated Hepatitis A vaccines. *Vaccine.* 2006;24(20):4328-32.
- 63 Vacchino, M. N. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *Journal of viral hepatitis.* 2008;15 Suppl 2:47-50.
- 64 Vizzotti, C., Gonzalez, J., Rearte, A., Uruena, A., Perez Carrega, M., Calli, R., *et al.* Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(4):e62-7.
- 65 Melgaco, J. G., Morgado, L. N., Santiago, M. A., Oliveira, J. M., Lewis-Ximenez, L. L., Hasselmann, B., *et al.* A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. *Vaccine.* 2015;33(32):3813-20.
- 66 Ficko, C., Conan, P. L., Bigaillon, C., Duron, S., Rapp, C. A French soldier returns from the Central Africa Republic with hepatitis A: Vaccination failure is possible! *Med Sante Trop.* 2015;25(4):363-364.
- 67 Bonanni, P., Bechini, A., Pesavento, G., Guadagno, R., Santini, M. G., Baretta, S., *et al.* Primary Hepatitis A vaccination failure is a rare although possible event: results of a retrospective study. *Vaccine.* 2006;24(35-36):6053-7.
- 68 Taliani, G., Sbaragli, S., Bartoloni, A., Santini, M. G., Tozzi, A., Paradisi, F. Hepatitis A vaccine failure: how to treat the threat. *Vaccine.* 2003;21(31):4505-6.
- 69 Elliott, J. H., Kunze, M., Torresi, J. Hepatitis A vaccine failure. *Lancet.* 2002;359(9321):1948-9.
- 70 Senn, N., Genton, B. Acute hepatitis A in a young returning traveler from Kenya despite immunization before departure. *J Travel Med.* 2009;16(1):72-3.
- 71 Lander, T. [Acute hepatitis A despite combined vaccination against hepatitis A and B--re the article from DMW 30/2002, page 1581-3]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127(46):2466-7; author reply 2467.
- 72 Schmidtke, P., Habermehl, P., Knuf, M., Meyer, C. U., Sanger, R., Zepp, F. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine.* 2005;23(44):5127-32.

## Membres actifs du CIQ

---

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

## Membres liaison

---

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

## Membres d'office

---

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux