



information



formation



recherche



coopération
internationale

LA PRÉVENTION DE L'HÉPATITE B PAR L'IMMUNISATION AU QUÉBEC

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

RAPPORT

LA PRÉVENTION DE L'HÉPATITE B PAR L'IMMUNISATION AU QUÉBEC

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES,
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

JANVIER 2005

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Bernard Duval, M.D., médecin spécialiste en santé communautaire, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, M.D., médecin épidémiologiste, Unité de recherche en santé publique, CHUQ-CHUL

MEMBRES PARTICIPANTS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Lucie Bédard, Direction de santé publique de Montréal

François Boucher, Centre de recherche du CHUL

Nicole Boulianne, Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets, Direction de santé publique de Lanaudière

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

Bernard Duval, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Département de microbiologie, Hôpital Charles LeMoyne

Maryse Guay, Direction de santé publique de la Montérégie et 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

Marielle Lehoux-Brisson, Association des CLSC et CHSLD du Québec et CLSC de Pierrefonds

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants

Gisèle Trudeau, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services Sociaux

Louise Valiquette, Direction de la santé publique de Montréal

AVEC LA COLLABORATION DE

Claire Béliveau, M.D., microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont

Monique Landry, M.D., médecin-conseil, ministère de la Santé et des Services sociaux

Valérie Lamarre, M.D., pédiatre, Centre hospitalier Sainte-Justine

Dominique Tremblay, M.D., médecin-conseil, Direction de santé publique de la Montérégie

Michèle Tremblay, M.D., médecin-conseil, Direction de santé publique de Montréal

Bernard Willems, M.D., gastro-entérologue, CHUM

SECRÉTARIAT

Marie-France Lacroix, Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>.

Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE

MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))

COTE : INSPQ-2005-042

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2005

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA

ISBN 2-550-44734-4

©Institut national de santé publique du Québec (2005)

RÉSUMÉ

MANDAT

En octobre 2002, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) mandatait un groupe de travail pour réviser le programme de vaccination contre l'hépatite B et étudier la possibilité d'introduire un programme de vaccination universelle contre l'hépatite A. On demandait au Groupe de travail sur les hépatites A et B de produire deux documents décrivant le fardeau des infections à virus de l'hépatite A et l'hépatite B au Québec, les caractéristiques des vaccins, les avantages, le coût, la faisabilité et l'acceptabilité des changements possibles dans les programmes de prévention de ces maladies.

Ce document revoit le programme actuel d'immunisation contre l'hépatite B au Québec ainsi que les données scientifiques publiées depuis le précédent rapport du CIQ en décembre 1991. Le plan qui a été suivi pour la rédaction de ce document est celui suggéré par Erickson et De Wals¹ qui proposent une démarche systématique pour la prise de décision lors de l'instauration de nouveaux programmes ou changements considérables des programmes d'immunisation déjà existants.

On a étudié deux changements possibles au programme de vaccination contre l'hépatite B. Le premier consisterait à introduire la vaccination universelle des nourrissons. Le second serait d'effectuer la vaccination des préadolescents avec deux doses de vaccin au lieu de trois. Des recommandations ont été formulées sur ces deux questions.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1 Vaccination des nourrissons

La vaccination universelle des nourrissons contre l'hépatite B est effectuée dans la plupart des pays du monde. Les résultats obtenus pendant les deux dernières décennies ont démontré clairement l'efficacité de la vaccination universelle des nourrissons. Quoique les titres d'anticorps obtenus chez les nourrissons soient plus bas que les titres obtenus chez les adolescents et les adultes, une très bonne protection contre l'hépatite B est assurée pendant plusieurs années après la vaccination.

La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B avec un vaccin monovalent au Québec, zone à basse endémicité, est acceptable du point de vue de l'efficacité, mais peut induire des difficultés opérationnelles et logistiques. Le coût de la vaccination augmenterait pendant une période de 10 ans, soit le temps où on vaccinerait simultanément la cohorte des nourrissons et celle des préadolescents. Il existe aussi le risque que l'acceptation de la vaccination soit moins bonne à cause de l'augmentation du nombre d'injections à donner lors d'une même visite.

Deux vaccins hexavalents (Infanrix-hexa, GlaxoSmithKline et Hexavac, Aventis Pasteur MSD) sont homologués et utilisés depuis 2000 dans plusieurs pays et un d'entre eux a été homologué au Canada en 2004. L'homologation des vaccins hexavalents constitue une opportunité d'introduire la vaccination des nourrissons contre l'hépatite B sans augmenter le nombre d'injections ou diminuer l'efficacité du vaccin.

Voici les recommandations du CIQ :

- 1.1 La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B devrait être introduite à condition qu'un vaccin hexavalent soit utilisé.

Les points principaux à l'appui de cette recommandation sont les suivants :

- Prévenir les cas d'hépatite B chez des jeunes enfants : selon les informations sur les cas d'hépatite B aiguë déclarés entre 1994 et 2003, la vaccination des nourrissons permettrait de prévenir 1,0-2,6 cas aigus déclarés par année, ce qui correspond à 10-26 cas réels compte-tenu du grand nombre de cas asymptomatiques dans ce groupe d'âge. On préviendrait par le fait même entre 3 et 7 cas de porteurs chroniques par année;
- Faciliter la vaccination des groupes à risque : cela faciliterait considérablement la vaccination des enfants des communautés originaires des zones endémiques dont les parents ont des facteurs de risque tel que mentionné dans la correspondance de plusieurs hôpitaux de Montréal;
- Faciliter l'intervention dans les centres de petite enfance : la prévention faciliterait grandement la gestion de la problématique dans les centres de petite enfance où on identifie un enfant infecté par le VHB ;
- Suivre les normes canadiennes : la vaccination des nourrissons à l'occasion de l'introduction du vaccin combiné est recommandée par le CCNI dans le dernier Guide canadien d'immunisation et par le CIQ dans son rapport initial en 1991;
- Suivre les normes internationales : on se conforme aussi aux programmes en vigueur dans la majorité des pays du monde.

- 1.2 Le programme de dépistage des mères porteuses de l'hépatite B devrait être maintenu.

- L'intervention faite auprès du nouveau-né d'une mère porteuse du VHB (immunoglobulines, dosage plus élevé de vaccin contre l'hépatite B, calendrier de vaccination différent, suivi de la séroconversion, vaccination des contacts) est différente de ce que serait la vaccination de routine des nourrissons. Il n'est donc pas question de l'interrompre. Cette recommandation pourra être révisée lorsque la proportion de femmes porteuses du VHB aura diminué considérablement au Québec.

1.3 La vaccination devrait commencer en même temps que le début de la vaccination primaire de l'enfant plutôt que dès la naissance, sauf dans les cas où la mère est porteuse de l'hépatite B.

- L'instauration de la vaccination dès la naissance constituerait un nouveau programme en milieu hospitalier. Cet effort supplémentaire n'est pas justifié puisque la possibilité de transmission à l'enfant qui n'est pas né de mère HBsAg positive avant l'âge de deux mois est faible. La transmission aux jeunes enfants s'effectue surtout de façon horizontale. Cela se produit quand les enfants ont beaucoup de contacts avec des personnes potentiellement infectées. Si la mère est porteuse du VHB, le programme de dépistage de l'hépatite B chez les femmes enceintes permettra de protéger l'enfant dès la naissance. Il y a donc peu d'avantages à instaurer la vaccination à la naissance de tous les enfants. Cette mesure impliquerait par ailleurs des coûts et des efforts importants. Ceci n'exclut pas que la vaccination peut être donnée à la naissance dans des cas particuliers.

1.4 Deux calendriers sont acceptables pour la vaccination des nourrissons à 2, 4 et 6 mois ou 2, 4 et 12-18 mois.

1.5 Quelques études seraient souhaitables pour :

- Vérifier la durée de la protection, notamment en mesurant la persistance de la réponse immunitaire après quelques années. Cela permettrait de comparer l'évolution de la protection chez les nourrissons avec celle des cohortes vaccinées en 4^e année et suivies pendant 15 ans (« bridging study »);
- Poursuivre l'étude débutée en 1996 et financée par le MSSS qui mesure sur une période de 15 ans la durée de la protection conférée par le vaccin Recombivax aux enfants vaccinés en 4^e année. La poursuite de cette étude est justifiée en vertu de ses objectifs spécifiques. Elle est également nécessaire tel que précisé ci-haut pour mieux apprécier la durée de la protection conférée par la vaccination des nourrissons;
- Documenter les attitudes du public et des vaccinateurs envers la présence de 6 antigènes dans le même vaccin, notamment sur la crainte de « l'épuisement » du système immunitaire. Alternativement, documenter l'impact de l'introduction d'injections supplémentaires si le vaccin monovalent est utilisé.

2 Vaccination des préadolescents avec deux doses de vaccin

La vaccination avec trois doses de vaccin contre l'hépatite B assure une très bonne protection. Il est cependant possible d'améliorer l'efficacité du programme. L'utilisation d'un calendrier à deux doses plutôt que trois doses pédiatriques du vaccin contre l'hépatite B permettrait de diminuer le nombre d'injections que doivent recevoir les enfants. Elle permettrait aussi de réduire sensiblement le travail des infirmières de CLSC, les coûts d'administration du vaccin et la perturbation du milieu scolaire. Un calendrier avec deux doses adultes de Recombivax 10 µg est approuvé au Canada pour les jeunes de 11-15 ans. Une étude a été réalisée au Québec avec deux doses pédiatriques de Recombivax 2,5 µg et

de Twinrix Junior 10 µg. On a constaté l'atteinte de taux de séroprotection très élevés mais légèrement inférieurs à ceux qui sont observés avec le calendrier à trois doses.

Voici les recommandations du CIQ :

2.1 Utiliser un calendrier avec deux doses pédiatriques : un calendrier avec deux doses pédiatriques de Recombivax 2,5 µg ou Twinrix Junior 10 µg devrait être utilisé chez les préadolescents de 8-10 ans. Il est sans doute possible d'utiliser également le dosage pédiatrique de Engérix B 10 µg avec un calendrier à deux doses mais il n'y a pas de données disponibles pour ce vaccin. Il est préférable d'utiliser le calendrier à deux doses de Twinrix Junior car les titres d'anticorps obtenus avec deux doses de ce vaccin sont plus élevés que ceux obtenus avec deux doses de Recombivax 2,5 µg et il protège également contre l'hépatite A.

Plusieurs raisons justifient cette recommandation :

- Contexte épidémiologique favorable : la vaccination universelle ayant commencé en 1994, on constate que la circulation du virus a diminué considérablement dans les groupes vaccinés au point où on n'observe pratiquement aucun cas dans ces cohortes, même chez ceux qui ont refusé la vaccination. La probabilité d'un contact infectant avec un porteur est maintenant très faible pour les nouvelles cohortes qui seront vaccinées en 4^e année. Même si le taux de protection conféré par le vaccin passe de 99 % à 95 %, on ne prévoit donc pas de cas supplémentaire;
- Vérification de la protection : on prévoit un « filet de sécurité » pour ceux qui vont travailler dans des endroits où il y a un risque accru de contracter l'hépatite B (travailleurs de la santé) dans la mesure où on doit de toute façon vérifier s'ils sont bien protégés, quel que soit le nombre de doses qu'ils ont reçu;
- Niveau d'efficacité vaccinale jugé satisfaisant : Pour l'hépatite B, les calendriers homologués actuellement pour les adultes produisent des taux de séroprotection de l'ordre de 95 % ou moins. On obtient avec un calendrier à deux doses les mêmes résultats chez les préadolescents. Ceci confirme que la deuxième dose donnée à un mois d'intervalle après la première dose n'a qu'une utilité marginale et que deux doses administrées à un intervalle de 6 mois sont hautement immunogènes;
- Non-vulnérabilité d'une partie des non-répondants : plusieurs des sujets qui n'atteignent pas le seuil considéré protecteur sont néanmoins protégés par une immunité cellulaire qui est présente même en l'absence d'anticorps détectables. Ceci est démontré notamment par le fait qu'ils développent une réponse anamnétique lorsqu'ils reçoivent une dose de rappel. Il y a donc en réalité moins de 5 % des enfants qui ne sont pas protégés par un calendrier à deux doses;
- Acceptation accrue du vaccin : il est vraisemblable que l'utilisation d'un calendrier à deux doses diminue le pourcentage de ceux qui refusent la vaccination avec trois doses, surtout si on introduit la vaccination contre l'hépatite A simultanément. Le nombre de jeunes protégés dans le cadre du programme pourrait être alors encore plus élevé qu'il ne l'est actuellement;
- Protection concomitante contre l'hépatite A : l'utilisation de deux doses du vaccin combiné contre l'hépatite A et B permettrait d'offrir la vaccination contre l'hépatite A

sans augmenter le nombre d'injections ni les frais d'administration. Cela constituerait un bénéfice concret allant bien au-delà d'une légère perte de protection contre l'hépatite B. Ce point fera l'objet du rapport sur la prévention de l'hépatite A au Québec.

2.2 Quelques études seraient souhaitables pour mieux documenter les implications d'un tel changement :

- Documenter la persistance de l'immunité avec un calendrier à 2 doses : on pense que la durée de la protection avec deux doses de vaccin contre l'hépatite B sera comparable à celle qui est conférée par un calendrier à trois doses dans la mesure où les taux de séroprotection sont équivalents et que les titres moyens d'anticorps sont aussi élevés qu'après trois doses. Même si le consensus scientifique actuel est qu'un individu qui a atteint le seuil protecteur est protégé à vie, certains émettent l'hypothèse que la mémoire immunitaire ne serait pas aussi forte après deux doses de vaccin qu'après trois doses. Il serait donc souhaitable de documenter la durée de protection en suivant la cohorte des jeunes impliqués dans l'essai clinique effectué en 2000 avec 2 doses de vaccins contre l'hépatite B. L'évolution de leur immunité devrait être comparée à celle des jeunes vaccinés avec trois doses en 1995-1997 et suivis dans l'étude hépatite B long terme (« bridging study »);
- Comparer les bénéfices et les coûts marginaux de différents programmes comportant 2 doses de différents vaccins à différents dosages en réalisant une étude économique ;
- Poursuivre l'étude débutée en 1996 et financée par le MSSS qui mesure sur une période de 15 ans la durée de la protection conférée par le vaccin Recombivax aux enfants vaccinés en 4^e année. La poursuite de cette étude est justifiée en vertu de ses objectifs spécifiques. Elle est également nécessaire tel que précisé ci-haut pour mieux apprécier la durée de la protection conférée par la vaccination avec un calendrier à deux doses;
- Connaître l'attitude de la population et des vaccinateurs : l'utilisation d'un calendrier produisant un taux de protection légèrement inférieur au taux maximal s'oppose à la notion qu'il est toujours préférable d'offrir l'intervention qui assure le meilleur résultat. Il serait utile de documenter la réaction de la population et des vaccinateurs;
- Connaître les pratiques professionnelles de surveillance de la protection vaccinale contre l'hépatite B chez les jeunes vaccinés à l'école et qui se dirigent vers un travail susceptible de les mettre en contact avec le VHB : cette démarche vise à s'assurer que les travailleurs à risque sont protégés adéquatement. Elle est d'autant plus importante que la proportion d'échec primaire est plus élevée;
- Documenter la persistance de la diminution de l'incidence de l'hépatite B : une surveillance épidémiologique étroite devra être maintenue pour vérifier si la vaccination continue à emporter les bénéfices souhaités et identifier si des échecs vaccinaux parviennent. Certaines variables spécifiques aux hépatites virales doivent être ajoutées dans le registre MADO afin d'améliorer la surveillance épidémiologique.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XI
INTRODUCTION.....	1
1 CARACTÉRISTIQUES ET FARDEAU DE LA MALADIE	3
1.1 CARACTÉRISTIQUES DE L'AGENT INFECTIEUX ET PATHOGÉNITÉ.....	3
1.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	3
1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE	4
1.4 LES POPULATIONS SPÉCIFIQUEMENT TOUCHÉES ET LES FACTEURS DE RISQUE.....	5
1.5 TRAITEMENT ACTUEL DE LA MALADIE ET PRÉVENTION PAR DES MOYENS AUTRES QUE L'IMMUNISATION	6
1.6 IMPACT SANITAIRE DE LA MALADIE DANS LA POPULATION	7
1.7 IMPACT SOCIAL DE LA MALADIE	12
1.8 IMPACT ÉCONOMIQUE DE LA MALADIE	13
2 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS	15
2.1 NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'AGENT IMMUNITAIRE.....	15
2.2 NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS COMMERCIALISÉS AU CANADA	15
2.3 FABRICATION DU VACCIN, CAPACITÉ DE PRODUCTION ET APPROVISIONNEMENT AU CANADA	17
2.4 DÉLAIS D'ADMINISTRATION, NOMBRE DE DOSES, ASSOCIATION AVEC D'AUTRES VACCINS	17
2.5 NATURE ET CARACTÉRISTIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE	19
2.6 IMMUNOGÉNÉICITÉ DANS DIFFÉRENTS GROUPES DE POPULATION	20
2.7 EFFICACITÉ DES VACCINS À COURT ET À LONG TERME	24
2.8 EFFET DU VACCIN SUR LA TRANSMISSION DES ORGANISMES PATHOGÈNES	25
2.9 EFFICACITÉ À COURT ET À LONG TERME POUR LA POPULATION	25
2.10 SÉCURITÉ DES VACCINS	26
2.11 POSSIBLE INTERACTION AVEC D'AUTRES VACCINS	27
3 PROGRAMMES ET STRATÉGIES D'IMMUNISATION POSSIBLES	29
3.1 RECOMMANDATIONS ET LIGNES DIRECTRICES EXISTANTES CONCERNANT LA VACCINATION DES ENFANTS.....	29
3.2 BUT DE LA PRÉVENTION : CONTRÔLE, ÉLIMINATION OU ÉRADICATION DE LA MALADIE .	30
3.3 AUTRES STRATÉGIES ET PROGRAMMES D'IMMUNISATION.....	30
3.4 STRATÉGIES ET MODES D'ADMINISTRATION DES VACCINS	31
3.5 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PROGRAMME EN TERMES DE RÉDUCTION DE L'INCIDENCE, DES COMPLICATIONS, DES SÉQUELLES ET DE LA MORTALITÉ	32
3.6 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES OPÉRATIONNELS EN TERMES DE COUVERTURE VACCINALE POUR DIFFÉRENTS GROUPES CIBLES ET DE PERTE DE VACCIN.....	32
4 COÛT-EFFICACITÉ DU PROGRAMME.....	33
4.1 COÛT DU VACCIN POUR DIFFÉRENTS PROGRAMMES DE VACCINATION	33
4.2 COÛT DU PROGRAMME.....	33
4.3 PREUVE DE L'EFFICACITÉ DU PROGRAMME À COURT ET À LONG TERME	35
4.4 BÉNÉFICES SOCIAUX ET ÉCONOMIQUES ASSOCIÉS AU PROGRAMME	35
4.5 AUTRES BÉNÉFICES INDIRECTS.....	36
4.6 ÉVALUATION ÉCONOMIQUE.....	36

5	ACCEPTABILITÉ DU PROGRAMME	39
5.1	PERCEPTION DU PUBLIC.....	39
5.2	PERCEPTION DU RÉSEAU DE LA SANTÉ	39
5.3	PRIORITÉ	40
6	FAISABILITÉ	41
6.1	DISPONIBILITÉ DU VACCIN ET APPROVISIONNEMENT	41
6.2	DISPONIBILITÉ DU FINANCEMENT POUR L'ACHAT DU VACCIN.....	41
6.3	OPPORTUNITÉ	41
6.4	EXISTENCE D'UN PLAN OPÉRATIONNEL ET D'UN COMITÉ D'EXÉCUTION.....	42
6.5	INTÉGRATION D'UN NOUVEAU VACCIN	42
6.6	IMPACTS DU PROGRAMME SUR LES SERVICES EXISTANTS.....	42
6.7	ACCESSIBILITÉ DE LA POPULATION CIBLÉE	42
6.8	DISPONIBILITÉ DES RESSOURCES POUR LA GESTION DES VACCINS	43
6.9	DISPONIBILITÉ DE LA DOCUMENTATION ET DES FORMULAIRES DE CONSENTEMENT	43
6.10	DISPONIBILITÉ D'UN SYSTÈME D'ENREGISTREMENT DU VACCIN	43
6.11	DISPONIBILITÉ DES RESSOURCES POUR LA MISE EN MARCHÉ ET LA COMMUNICATION....	43
7	CAPACITÉ D'ÉVALUATION.....	45
7.1	SOUHAIT D'ÉVALUATION.....	45
7.2	DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME D'INFORMATION POUR LA COUVERTURE VACCINALE ET LA QUALITÉ DES SERVICES.....	45
7.3	DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME D'INFORMATION POUR CONTRÔLER LE FARDEAU DE LA MALADIE	45
7.4	DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME D'INFORMATION POUR MESURER LES EFFETS INDÉSIRABLES	46
7.5	DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME DE LIAISON ENTRE LES BASES DE DONNÉES	46
8	QUESTIONS DE RECHERCHE	47
8.1	IMPORTANTES INCERTITUDES SUR LES EFFETS DU VACCIN ET LES PROGRAMMES	47
8.2	PROJETS DE RECHERCHE EN COURS OU EN PRÉPARATION	47
8.3	BESOIN DE RECHERCHE	47
8.4	PROGRAMMES PILOTES.....	48
9	ÉQUITÉ DU PROGRAMME.....	49
10	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	51
11	CONSIDÉRATIONS LÉGALES.....	53
12	CONFORMITÉ DU PROGRAMME.....	55
13	CONSIDÉRATIONS POLITIQUES.....	57
13.1	BÉNÉFICES POLITIQUES POSSIBLES	57
13.2	CONTROVERSES POSSIBLES ET RISQUES POLITIQUES	57
14	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	59
	BIBLIOGRAPHIE	65

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Nombre de cas et taux d'incidence (par 100 000) d'hépatite B aiguë déclarés par année d'épisode et groupe d'âge, Québec, 1997-2003	8
Tableau 2	Nombre de cas déclarés d'hépatite B aiguë par sexe, Québec, 1990-2003...	11
Tableau 3	Nombre de cas d'hépatite B chronique par année d'épisode et sexe, Québec, 1997-2003	11
Tableau 4	Doses et calendriers pour l'administration de vaccins contre l'hépatite B avant une exposition	17
Tableau 5	Vaccination de routine contre l'hépatite B dans les provinces et les territoires canadiens.....	19
Tableau 6	Immunogénicité des vaccins recombinants contre l'hépatite B chez les nourrissons	21
Tableau 7	Immunogénicité du vaccin recombinant contre l'hépatite B donné comme composant du vaccin hexavalent (DTCa-HBV-IPV/Hib) chez les nourrissons	22
Tableau 8	Immunogénicité des vaccins recombinants contre l'hépatite B chez les enfants et adolescents (schéma 0, 1, 6 mois).....	23
Tableau 9	Immunogénicité de deux doses de vaccins recombinants contre l'hépatite B	23
Tableau 10	Coût de différents programmes de vaccination contre l'hépatite B pour les préadolescents.....	35
Figure 1	Taux d'incidence des cas déclarés d'hépatite B aiguë par année d'épisode et groupe d'âge, Québec, 1997-2003	9
Figure 2	Évolution des taux d'incidence des cas déclarés d'hépatite B aiguë par groupe d'âge, Québec, 1990-2003	10

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AgHBc	Antigène HBc
AgHBe	Antigène HBe
AgHBs	Antigène HBs
AN	Analogue nucléosidique
Anti-HBc	Anticorps HBc
Anti-HBe	Anticorps HBe
Anti-HBs	Anticorps HBs
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CH	Centre hospitalier
CHC	Carcinome hépatocellulaire
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HA	Hépatite A
HB	Hépatite B
HBIG	Hépatite B immunoglobuline
HC	Hépatite C
IFN-alpha	Interféron – alpha
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LCT	Lymphocytes cytotoxiques
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
SIV	Système d'information vaccinale
TMG	Titre moyen géométrique
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

En octobre 2002, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) mandatait un groupe de travail pour étudier certaines améliorations possibles au programme de vaccination contre l'hépatite B ainsi que l'introduction éventuelle d'un programme de vaccination universelle contre l'hépatite A. On demandait au Groupe de travail sur les hépatites A et B de produire deux documents décrivant le fardeau des infections à virus de l'HA et l'HB au Québec, les caractéristiques des vaccins, les avantages, le coût, la faisabilité et l'acceptabilité d'améliorations possibles dans les programmes de prévention de ces maladies.

Le présent rapport énumère les éléments sur lesquels se sont basés les membres du Groupe de travail pour alimenter leurs réflexions. Il expose également les recommandations finales du groupe. Le plan qui a été suivi pour la rédaction de ce document est celui suggéré par Erickson et De Wals¹ qui proposent une démarche systématique pour la prise de décision lors de l'instauration de nouveaux programmes ou de changements considérables des programmes d'immunisation déjà existants.

Ce document décrit les résultats du programme actuel d'immunisation contre l'hépatite B au Québec et les améliorations possibles en prenant en considération les changements épidémiologiques, les nouvelles connaissances sur les vaccins et les besoins exprimés par les autorités du santé publique.

Le Groupe de travail a envisagé l'impact de trois stratégies différentes :

- Le *statu quo*, c'est-à-dire la continuation de la stratégie actuelle à trois doses pédiatriques données aux préadolescents;
- L'introduction de la vaccination universelle des nourrissons, avec les nouveaux vaccins hexavalents ou avec les vaccins monovalents existants;
- La modification du calendrier de vaccination des préadolescents en utilisant deux doses de vaccin au lieu des trois doses administrées actuellement, en utilisant le dosage pédiatrique ou le dosage adulte.

1 CARACTÉRISTIQUES ET FARDEAU DE LA MALADIE

1.1 CARACTÉRISTIQUES DE L'AGENT INFECTIEUX ET PATHOGÉNICITÉ

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un des virus qui causent l'hépatite. Il s'agit d'un virus à ADN double brin comportant trois antigènes importants : l'antigène de surface (AgHBs), l'antigène e (AgHBe) et l'antigène de la nucléocapside (AgHBc). Il est possible de détecter l'AgHBs dans le sérum 30 à 60 jours après l'exposition; cet antigène persiste pendant toute la durée de l'infection²⁻⁴. Toute personne trouvée positive pour l'AgHBs est considérée contagieuse.

Dans la plupart des cas, les anticorps anti-HBs apparaissent après la fin de l'infection et confèrent une immunité durable, mais dans une certaine proportion de cas, qui varie en fonction inverse de l'âge, l'infection persiste et ces anticorps protecteurs ne sont pas produits.

L'AgHBc n'apparaît jamais dans le sérum. Par contre, les anticorps anti-HBc sont présents dans toutes les infections à VHB, mais ils ne confèrent pas de protection et persistent de façon indéfinie comme marqueur de l'infection.

La présence de l'AgHBe est associée à la réplication virale et à une plus grande infectiosité. La réplication du virus présente un risque majeur pour la progression de la maladie².

1.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'infection initiale par le VHB peut être asymptomatique dans une proportion pouvant atteindre 50 % des adultes et 90 % des enfants. Le tableau clinique associe une anorexie d'apparition insidieuse, des douleurs abdominales vagues, des nausées, des vomissements et un ictère. La maladie aiguë peut durer jusqu'à 3 mois. Sa létalité se situe entre 1 et 2 % et augmente avec l'âge^{2,3,5}.

Un individu qui présente une infection aiguë symptomatique ou asymptomatique peut devenir un porteur chronique. Le risque de devenir porteur chronique varie en fonction inverse de l'âge au moment de l'infection (nourrissons : 90 à 95 %; enfants < 5 ans : 25 à 50 %; adultes : < 5 %⁶). Il arrive souvent que les porteurs chroniques ne présentent pas de signes ni de symptômes cliniques particuliers mais, à long terme, ils sont susceptibles d'être atteints de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire (CHC). Les porteurs chroniques constituent probablement la principale source d'infection, et tous les porteurs doivent être considérés comme contagieux^{2-4,7}.

Le VHB se retrouve surtout dans le sang, les sécrétions vaginales, le sperme et les liquides séreux d'une personne infectée. Il est présent dans la salive à des concentrations de 1 000 à 10 000 fois moindre que dans le sang.

La transmission du VHB peut avoir lieu s'il y a un contact percutané ou muqueux avec un liquide biologique infectieux, soit : le sang, les sécrétions vaginales, le sperme, les liquides séreux. Les autres liquides biologiques (ex. : vomissements, urine, selles) sont considérés infectieux seulement s'il sont visiblement teintés de sang. La transmission du VHB se fait principalement par relation sexuelle, par voie sanguine au moyen d'un contact percutané avec du sang (piqûre d'aiguille, échange de seringues ou d'aiguilles chez les usagers de drogues injectables, etc.) ou de la mère à l'enfant^{3,7,8}.

Le rôle exact de la salive dans la transmission du VHB n'est pas clairement connu. La salive est considérée infectieuse dans le cas de morsure avec bris cutané impliquant une inoculation percutanée de salive, ou lorsqu'elle est visiblement teintée de sang.

Le VHB ne se transmet pas par contact avec les aliments, la toux, les éternuements, le siège de toilette, les larmes ou par un simple contact social comme une accolade ou un jeu⁹.

1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE

Environ un tiers (2 milliards) de la population mondiale actuelle a été en contact avec le VHB, et environ 350 millions d'individus sont porteurs chroniques de ce virus. L'hépatite B cause plus d'un million de décès par année à travers le monde¹⁰⁻¹⁴.

L'hépatite B est une infection cosmopolite avec une distribution géographique très variable. La prévalence de l'hépatite B est très élevée dans certaines zones de l'Asie de l'Est et du Sud-Est, et de l'Afrique Subsaharienne (où 50-95 % de la population a des marqueurs d'HB et 8-20 % est porteuse chronique de virus). Elle est relativement basse en Europe et en Amérique du Nord où 4-6 % de la population ont des marqueurs d'HB et < 2 % sont porteurs chroniques. On trouve une prévalence intermédiaire en Afrique du Nord, Asie Centrale, Proche Orient et en Europe du Sud et de l'Est^{4,10,12}.

Au Canada, on ne dispose pas de données nationales sur la prévalence de l'infection chronique par le VHB dans l'ensemble de la population. Le Canada est considéré comme un pays de faible endémicité. En effet, on estime que < 5 % des habitants ont des marqueurs d'une infection antérieure et que < 1 % sont porteurs de l'AgHBs^{3,15,16}.

L'interprétation des taux d'incidence de l'HB au Canada pose des difficultés. Selon les données provenant des déclarations pour 1998-1999, le taux d'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique a été estimé à 2,3 pour 100 000 ou à approximativement 700 cas par an^{17,18}.

Au Québec, le taux d'incidence était de 6,5 par 100 000 en 1993, soit 451 cas aigus déclarés et enregistrés dans le fichier MADO. Après l'augmentation de la vaccination des groupes à risque et l'introduction de la vaccination universelle des élèves de 4^e année, on a constaté une diminution importante du taux d'incidence des cas aigus d'hépatite B : il a chuté rapidement à 3,7 par 100 000 en 1995-1996 pour diminuer plus lentement par la suite jusqu'à 1,8 par 100 000 en 2003, soit 20 % de l'incidence observée entre 1990 et 1993¹⁹. La diminution a été

beaucoup plus forte chez les groupes plus jeunes. Ceci appuie l'hypothèse d'un impact bénéfique de la vaccination, puisque ce sont les groupes plus jeunes qui ont été rejoints par le programme. La maladie est d'ailleurs pratiquement disparue dans les groupes d'âge qui ont bénéficié du programme scolaire. De 1999 à 2003, on n'a observé que 37 cas d'hépatite B aigus déclarés dans le groupe d'âge de 10-20 ans. Un seul de ces malades a été vacciné dans le cadre du programme de vaccination universelle à l'école (5 ans avant de contracter la maladie) et 4 autres avaient reçu une vaccination incomplète. Plus de la moitié (57 %) des malades dans ce groupe d'âge sont nés en dehors de la province de Québec.

Cette baisse ne peut pas être expliquée par des changements au niveau du dépistage, des méthodes diagnostiques ou des pratiques de déclaration. Les tests pour l'HB aiguë ont toujours été faits seulement quand des symptômes cliniques évocateurs étaient présents. La disponibilité, la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques n'ont pas changé pendant la dernière décennie.

Pour la période de 1997 à 2003, le taux d'incidence moyen des cas déclarés d'hépatite B aiguë dans le groupe d'âge 5-14 ans a été de 0,1 par 100 000, mais ce chiffre a été 8 fois plus élevé chez les enfants de 0 à 4 ans (0,8 par 100 000). Pendant la période 1997-2003, 21 cas d'hépatite aiguë ont été déclarés dans le groupe d'âge de 0 à 4 ans et 8 cas dans le groupe de 5 à 14 ans. Ceci représente moins d'un cas par cohorte de naissance par année. En raison de la grande proportion de cas asymptomatiques d'HB chez le jeune enfant, la maladie est rarement diagnostiquée et l'incidence dans ces groupes d'âge est considérablement sous-estimée. Par contre, la probabilité de devenir porteur chronique est très grande pour les enfants infectés à cet âge et une bonne partie d'entre eux resteront des sources de transmission du VHB pour plusieurs décennies.

On a estimé aux États-Unis que la moitié des cas cliniques n'étaient pas déclarés. De plus, seulement un quart des cas adultes présentent un ictère et sont diagnostiqués. Même si on ne possède pas cette information spécifiquement pour le Québec, cette sous-déclaration connue, de l'ordre de 1 cas déclaré pour 8-10 cas réels, est donc vraisemblablement transposable pour le Québec^{20,21}.

1.4 LES POPULATIONS SPÉCIFIQUEMENT TOUCHÉES ET LES FACTEURS DE RISQUE

Selon les CDC (2003), approximativement 21 % des cas d'HB dans le monde résultent d'une infection périnatale et 48 % d'une infection contractée pendant la petite enfance (< 5 ans)²².

Au Canada, l'usage de drogues injectables est responsable de 34 % des cas d'infection aiguë à VHB; la présence de nombreux partenaires sexuels est à l'origine de 24 % des cas, alors que les relations sexuelles avec des sujets infectés par le VHB ont été mises en cause dans 12 % des cas³. Aucun facteur de risque n'est identifié chez près d'un tiers des personnes infectées au Québec.

Dans les groupes à risque, par exemple chez les sans-abris, les Autochtones et certaines populations immigrantes provenant de régions endémiques du globe, les taux de prévalence globale de AgHBs sont de 2 à 10 fois plus élevés que dans la population générale^{5,23}.

Dans une étude effectuée à Montréal en 1996, les marqueurs de l'hépatite B ont été dépistés chez 9,2 % des jeunes de la rue. On a observé que l'âge (> 18 ans), l'utilisation intraveineuse de drogues et le fait d'avoir des partenaires sexuels ayant une histoire d'hépatite ont été des facteurs de risque pour l'acquisition de marqueurs de VHB²⁴.

On ne dispose pas au Québec de données spécifiques concernant le nombre de cas chez les enfants d'immigrants venant de zones endémiques.

1.5 TRAITEMENT ACTUEL DE LA MALADIE ET PRÉVENTION PAR DES MOYENS AUTRES QUE L'IMMUNISATION

Il n'y a pas de consensus sur le traitement de l'hépatite B aiguë. Les corticostéroïdes n'ont pas démontré une action positive sur la durée et la guérison de la maladie. Quelques études ont indiqué que l'utilisation des corticostéroïdes peut même prolonger la durée de la maladie et augmenter le risque de chronicité de l'infection. L'interféron-alpha (IFN-alpha) est bien reconnu dans le traitement de l'hépatite B chronique, mais pas pour l'hépatite B aiguë².

Plusieurs facteurs influencent la conduite à tenir dans le traitement de l'hépatite B chronique, ainsi que la probabilité de la réponse au traitement. Ces facteurs sont, entre autres : l'âge du patient, l'âge d'acquisition de la maladie, l'intensité de la réplication virale, la phase et l'activité de la maladie, etc.

Le schéma de traitement le plus efficace est celui de 10 Mln unités de IFN-alpha trois fois par semaine (soit 5 Mln unités chaque jour) administrées sur une période de 4-6 mois. Avec un tel schéma, on obtient des réponses biochimiques (normalisation de l'ALT), et virologiques (diminution ou arrêt de la réplication virale), ainsi qu'une séroconversion AgHBe-antiHBe (disparition de l'AgHBe et apparition des anticorps anti-HBe) et une amélioration histologique chez 40 % des patients.

En 1998, la FDA a approuvé l'analogue nucléosidique (AN) lamivudine pour le traitement de l'hépatite B chronique. L'efficacité de la lamivudine orale, 100 mg chaque jour sur une période d'un an, est comparable à celle de l'IFN-alpha, mais ses avantages sont la réactogénicité réduite et la facilité d'administration orale. Le plus gros problème dans la monothérapie des infections virales avec les AN est la résistance et l'apparition de mutations lors du traitement de longue durée. Un autre AN, adefovir dipivoxil, récemment approuvé par la FDA, est efficace en dosage de 10 mg par jour dans le traitement des patients avec des souches du VHB résistantes à la lamivudine^{25,26}.

Le but du traitement d'une hépatite virale chronique et de l'hépatite B en particulier est l'arrêt de la réplication virale et l'amélioration des modifications nécroinflammatoires du foie. À long terme, c'est l'arrêt de la progression de la maladie ainsi que la prévention de la cirrhose hépatique et du CHC.

Il n'existe pas de traitement approuvé pour les porteurs chroniques qui ne manifestent pas de maladie active. L'impact du traitement sur la disparition de l'AgHBs et l'apparition d'anti-HBs est très modeste et n'a pas d'impact épidémiologique démontré.

La greffe de foie est un traitement de dernier recours disponible depuis deux décennies pour les malades avec cirrhose terminale et chez une partie des malades avec carcinome hépatocellulaire et hépatite fulminante. Ce traitement est coûteux et plusieurs difficultés sont rencontrées dans la pratique d'utilisation de greffes; l'absence par manque des donneurs et le risque de réinfection étant parmi les plus souvent rencontrées. Au Québec, on estime que 33,2 % de greffes de foie résultent d'une infection virale²⁷.

En résumé, malgré les progrès récents dans le traitement de l'hépatite B, souvent les moyens existants ne permettent pas de guérir l'infection.

1.6 IMPACT SANITAIRE DE LA MALADIE DANS LA POPULATION

Durant la dernière décennie, le nombre total de cas d'hépatite B déclarés annuellement au Canada a varié entre 2 000 et 3 000²⁸. Au Québec, on déclare plus de 1 200 cas d'infections d'HB aiguë et chronique chaque année. Le taux d'incidence annuel des cas déclarés d'hépatite B aiguë avant l'introduction de la vaccination universelle variait entre 6,1 et 6,6 cas pour 100 000. Après 1994, année d'introduction de la vaccination universelle en 4^e année, le taux d'incidence a chuté à 3,7 et plus tard à 1,8 cas pour 100 000. Le nombre de cas d'hépatite B aiguë déclarés annuellement, dans les années 90, avant la vaccination universelle, variait de 422 à 454. Après 1994, il est passé de 279 à 93 cas en 2003. La majorité des cas (71,9 %) sont enregistrés dans le groupe d'âge de 20 à 59 ans (tableau 1). Les hommes sont toujours plus affectés par l'HB (tableau 2).

Le nombre de cas déclarés d'hépatite B chronique est aussi plus grand chez les hommes que chez les femmes (tableau 3). Les taux d'incidence des cas déclarés d'HB aiguë par année d'épisode et leur évolution par groupes d'âge sont présentés dans les figures 1 et 2. On constate que la maladie a diminué dans tous les groupes d'âge.

On ne possède pas de données spécifiques pour le Québec sur la fréquence des décès et la perte d'années de vie due à l'HB. Cependant, on estime qu'environ 1 % des cas d'HB aiguë sont fulminants et que chez 25 % des malades chroniques, les séquelles d'HB sont la cause du décès^{3,29}.

Tableau 1 Nombre de cas et taux d'incidence (par 100 000) d'hépatite B aiguë déclarés par année d'épisode et groupe d'âge, Québec, 1997-2003

Années	0-4	5-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	60 et plus	Total
1997	3 (0,4)	0 (0,0)	10 (2,1)	30 (6,8)	36 (7,2)	28 (5,3)	30 (4,4)	44 (3,6)	23 (2,5)	22 (2,4)	226 (4,3)
1998	3 (0,6)	1 (0,1)	11 (2,3)	23 (4,6)	19 (3,7)	22 (3,9)	23 (3,5)	38 (3,2)	21 (2,4)	16 (1,3)	177 (3,2)
1999	6 (1,3)	2 (0,2)	10 (2,1)	14 (2,8)	16 (3,4)	19 (3,5)	18 (2,8)	47 (3,8)	23 (2,5)	10 (1,1)	165 (3,0)
2000	4 (1,0)	2 (0,2)	8 (1,7)	24 (4,8)	16 (3,4)	22 (4,4)	23 (3,6)	52 (4,3)	20 (2,1)	11 (1,2)	182 (3,6)
2001	1 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,4)	6 (1,2)	11 (2,3)	6 (1,2)	13 (2,1)	32 (2,6)	19 (1,9)	5 (0,6)	96 (1,9)
2002	1 (0,2)	1 (0,1)	5 (1,1)	5 (1,0)	8 (1,6)	7 (1,4)	12 (2,0)	30 (2,4)	19 (1,9)	11 (1,2)	99 (2,0)
2003	3 (0,8)	1 (0,1)	1 (0,2)	3 (0,6)	9 (1,8)	7 (1,4)	11 (1,9)	25 (2,0)	14 (1,4)	19 (1,4)	93 (1,8)

Tiré de ¹⁹ et MADO 1999-2003

Figure 1 Taux d'incidence des cas déclarés d'hépatite B aiguë par année d'épisode et groupe d'âge, Québec, 1997-2003

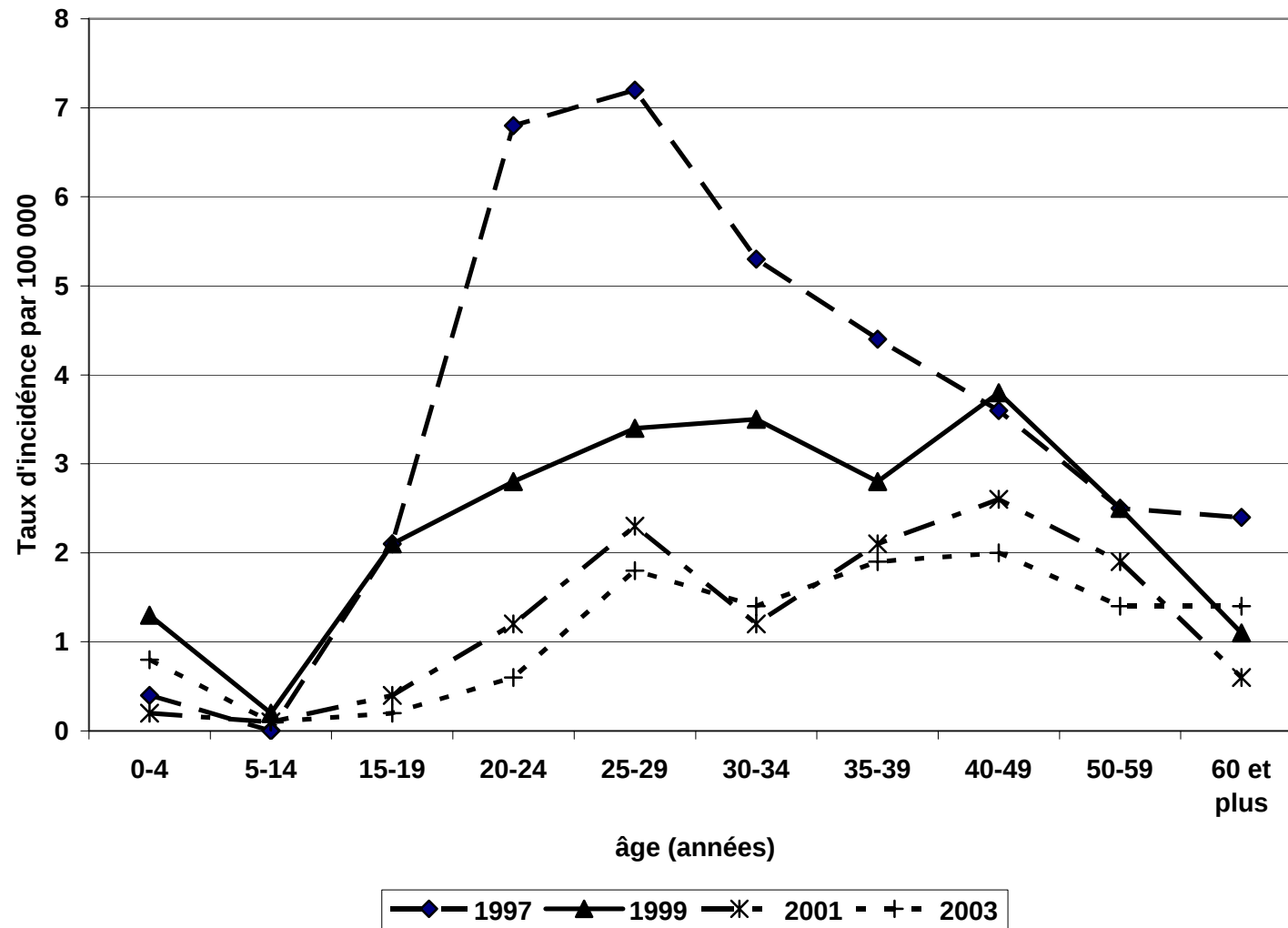


Figure 2 Évolution des taux d'incidence des cas déclarés d'hépatite B aiguë par groupe d'âge, Québec, 1990-2003

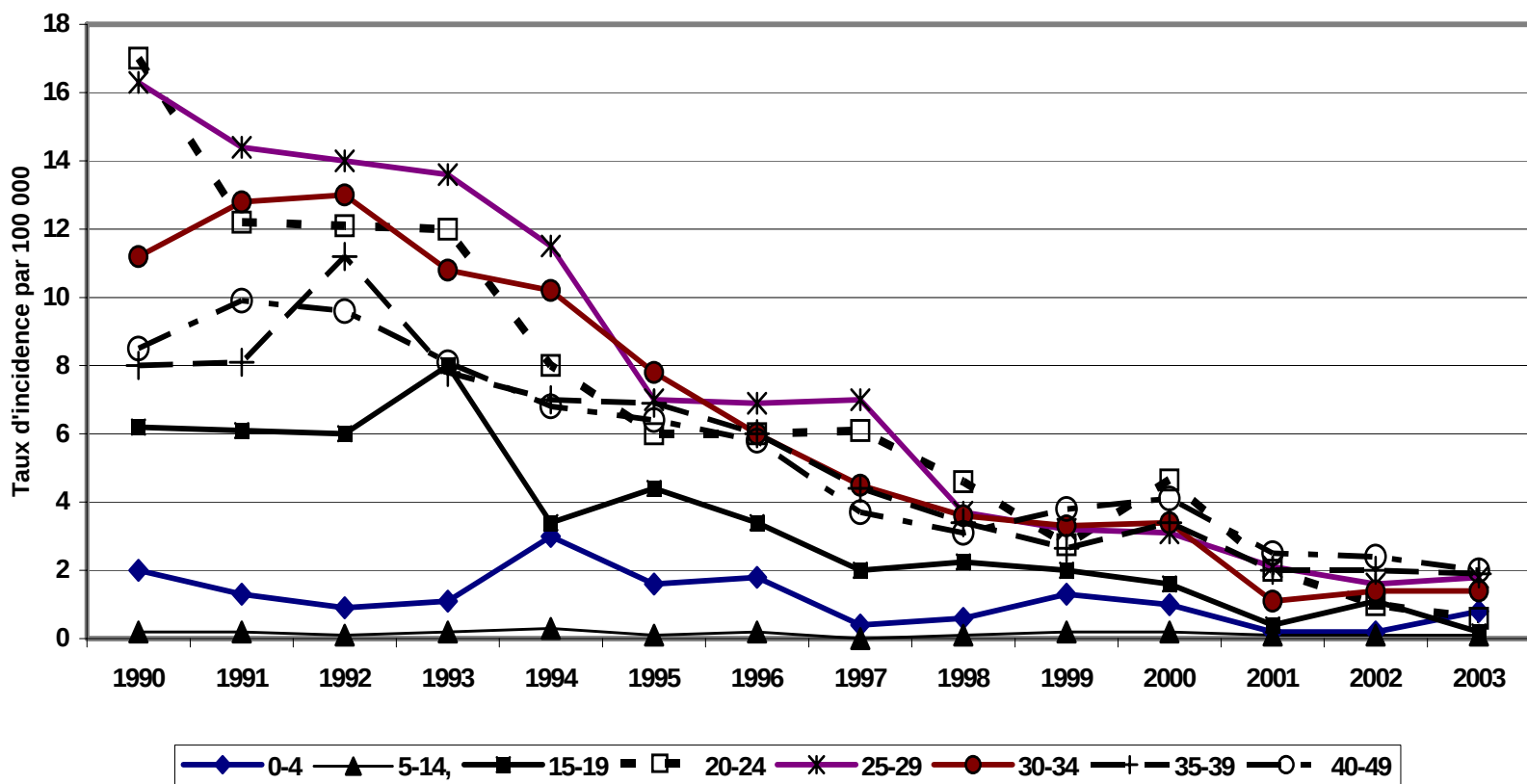


Tableau 2 Nombre de cas déclarés d'hépatite B aiguë par sexe, Québec, 1990-2003

Années	Sexe		Total
	Femmes	Hommes	
1990	142	303	445
1991	156	266	422
1992	143	311	454
1993	133	318	451
1994	112	232	344
1995	66	201	167
1996	76	203	279
1997	69	157	226
1998	58	119	177
1999	52	113	165
2000	46	136	182
2001	23	73	96
2002	26	73	99
2003	21	72	93

Tiré de ¹⁹ et MADO 1999-2003**Tableau 3** Nombre de cas d'hépatite B chronique par année d'épisode et sexe, Québec, 1997-2003

Années	Sexe		Inconnu	Total
	Femmes	Hommes		
1997	438	641	1	1 080
1998	405	559	0	964
1999	409	568	0	977
2000	376	565	1	942
2001	433	633	0	1 066
2002	387	598	0	985
2003	343	538	0	881

Tiré de ¹⁹ et MADO 2002-2003

On a cherché à estimer le nombre de cas qui seraient prévenus par la vaccination des nourrissons. À la demande du CIQ, une enquête a été effectuée sur tous les cas d'hépatite B aiguë déclarés dans le fichier MADO pendant la période 1994-2003 survenus chez les enfants de 0-10 ans. L'information supplémentaire sur tous les 45 cas déclarés a été reçue des directions de santé publique. Parmi ces 45 cas :

- 28 (62 %) avaient moins de deux ans
- 34 (76 %) avaient moins de cinq ans
- 17 (38 %) sont nés au Québec
- 8 (17,8 %) sont nés de mères porteuses dont 2 sont nés hors Québec
- 3 (6,7 %) ont été vaccinés avec trois doses de vaccin et ont reçu des HBIG à la naissance (tous au Québec)
- 6 (13,3 %) ont été vaccinés incomplètement ou sans preuve (3 hors Québec).

Les professionnels des régions ont considéré que 11 (24 %) de ces cas auraient pu être prévenus par une vaccination universelle de nourrissons. Ces enfants étaient nés au Québec et ont attrapé la maladie après l'âge de 6 mois. Quinze autres cas (33 %) auraient possiblement pu être prévenus. Cela correspond à au moins 1-2, 6 cas par année.

Les 19 autres cas (42 %) ont été considérés comme non évitables par une vaccination à l'âge de 2, 4, 6 mois, car ils étaient nés de mères porteuses d'AgHBs ou étaient nés hors Québec. On constate que le nombre de cas considérés comme non évitables par la vaccination des nourrissons est peut-être surestimé. En effet, pour 12 de ces 19 enfants, le critère pour la réponse « Non évitable » est le fait d'être nés hors Québec, mais l'âge d'arrivée et la durée de séjour au Québec avant d'attraper la maladie ne sont pas connus. On peut supposer donc qu'une partie de ces 12 cas pouvaient aussi être prévenus si une immunisation des nourrissons était disponible.

Selon l'hypothèse que les cas déclarés représentent environ 10 % des infections réelles (voir section 1.3), on peut estimer que l'introduction de la vaccination universelle des nourrissons préviendrait 10-26 infections aiguës par le VHB dans chaque cohorte de naissance, avant l'âge de 10 ans. On peut estimer de façon conservatrice que 25 % de ceux-ci resteront porteurs chroniques, soit 3 à 7 cas.

De 1999 à 2003, 37 cas d'hépatite B aiguë ont été rapportés chez les jeunes de 10 à 20 ans. Un seul de ces jeunes avait été vacciné conformément au calendrier de vaccination, 5 ans avant d'avoir contracté la maladie. Trente deux n'étaient pas vaccinés contre l'hépatite B et 4 étaient vaccinés incomplètement.

1.7 IMPACT SOCIAL DE LA MALADIE

L'impact social de l'hépatite B est important et souvent négligé. Il faut rappeler la crainte des parents pour le futur développement de la maladie chez leur enfant infecté et les questions liées à la fréquentation de la garderie par un enfant infecté. Le porteur chronique peut être exclu de certaines activités communautaires et de certaines tâches dans le domaine de la santé notamment. Il représente un danger potentiel pour ses partenaires sexuels et est perçu comme une menace pour son entourage.

La chronicité survient dans 5 % à 90 % des cas aigus dépendant de l'âge où l'infection survient et augmente considérablement le risque de cirrhose et de CHC. L'efficacité du traitement avec l'interféron et heptavire (lamivudine) est de seulement 30-40 %.

1.8 IMPACT ÉCONOMIQUE DE LA MALADIE

Plusieurs analyses économiques du coût de l'hépatite B ont été faites. Le coût a été estimé en utilisant comme modèle de base soit l'incidence, soit la prévalence de la maladie. Cependant, aucune de ces analyses n'a pris en considération les effets produits par les changements dans le coût du traitement³⁰.

Une analyse basée sur la prévalence de l'HB aux États-Unis a estimé l'impact économique produit par les cas aigus à 188 620 millions \$US et par les cas chroniques à 135 522 millions \$US par année³¹.

Le coût estimé d'une greffe hépatique est de 50 000 \$ à 85 000 \$US et le coût des médicaments pour le traitement d'un malade chronique sur une période de quatre mois a été estimé de 2 500 \$ à 6 500 \$³².

On ne possède pas de données sur l'impact économique de la maladie au Québec.

Voir aussi chapitre 4.6.

2 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS

2.1 NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'AGENT IMMUNITAIRE

Deux types de vaccins contre l'HB ont été autorisés au Canada : les vaccins contre l'hépatite B recombinant (Engerix-B et Recombivax-HB) et le vaccin dérivé du plasma (Heptavax-B). Ce dernier n'est plus distribué au Canada depuis 1991.

Les vaccins Engerix-B et Recombivax HB sont fabriqués à partir de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) produit par une levure (*Saccharomyces cerevisiae*) qui, après la recombinaison génétique, contient le gène codant pour l'AgHBs. Cette levure produit de l'AgHBs à l'état pur, mais pas de virus entier.

Le vaccin combiné Twinrix contre les hépatites A et B est aussi autorisé au Canada. Les antigènes utilisés dans le vaccin Twinrix sont identiques à ceux qui entrent dans la composition des vaccins Engerix-B et Havrix.

2.2 NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS COMMERCIALISÉS AU CANADA

Les vaccins contre l'hépatite B autorisés au Canada contiennent :

Engerix-B	Recombivax-HB
AgHBs – 20 µg/ml ou 10 µg/0,5 ml	AgHBs – 10 µg/ml ou 5 µg/0,5 ml
0,5 µg/ml hydroxyde d'aluminium	0,5 µg/ml hydroxyde d'aluminium
moins de 5 % de protéines de levure	moins de 1 % de protéines de levure
traces de thimérosal	50 µg/ml thimérosal*

* Dans les fioles de 3 ml seulement ³³.

Présentation

Engerix-B est offert dans les formats suivants :

- fiole de 0,5 ml
- fiole de 1 ml
- fiole de 5 ml
- fiole de 10 ml

Recombivax HB est offert dans les formats suivants :

- fiole de 0,5 ml
- fiole de 1 ml
- fiole de 3 ml

Concentration de 40 µg/ml de AgHBs pour les adultes hémodialysés :

- fiole de 1 ml

Twinrix pour adultes (20 µg/ml d'AgHBs et 720 unités ELISA d'antigène du virus de l'hépatite A) :

- seringue ou fiole unidose de 1 ml

Twinrix Junior (10 µg/ml de AgHBs et 360 unités ELISA d'antigène du VHA) :

- seringue ou fiole unidose de 0,5 ml

Vaccins existants, mais non commercialisés au Canada

Infanrix Hexa DTPa-HBV-IPV/Hib (une dose 0,5 ml contient ≥ 30 UI anatoxine diphtérique, 40 UI anatoxine tétanique, 25 µg toxoid anti-coquelucheux, 25 µg hemagglutinine filamenteuse, 5 µg d' AgHBs, 12 µg polysaccharide Hib, et pour le poliovirus inactivé type 1, 2, 3 respectivement 40, 8 et 32 unités antigène D) :

- seringue + fiole unidose de 0,5 ml (après reconstitution).

Ce vaccin a été homologué au Canada en mai 2004

Hexavac DTPa-IPV-PRP-T-HBs (une dose 0,5 ml contient 20 UI anatoxine diphtérique, ≥ 40 UI anatoxine tétanique, 25 µg toxoid anti-coquelucheux, 25 µg hemagglutinine filamenteuse, 8 µg pertactin, 10 µg d' AgHBs, 10 µg polysaccharide Hib, et pour le poliovirus inactivé type 1, 2, 3 respectivement 40, 8 et 32 unités antigène D) :

- seringue ou fiole unidose de 0,5 ml.

Ce vaccin n'est pas homologué au Canada.

2.3 FABRICATION DU VACCIN, CAPACITÉ DE PRODUCTION ET APPROVISIONNEMENT AU CANADA

Il n'y a pas de vaccin contre l'HB produit au Canada. L'approvisionnement n'a jamais fait défaut.

2.4 DÉLAIS D'ADMINISTRATION, NOMBRE DE DOSES, ASSOCIATION AVEC D'AUTRES VACCINS

Les recommandations canadiennes pour les deux vaccins Engerix-B et Recombivax-HB sont présentées dans le tableau 4.

Depuis 2002, le calendrier à deux doses adultes (10 µg d'AgHBs) de Recombivax-HB données à un intervalle de 4-6 mois est aussi homologué pour les enfants de 11 à 15 ans.

Au Canada, le vaccin combiné Twinrix est homologué avec un calendrier à trois doses (0, 1, 6 mois) pour les enfants de plus d'un an et pour les adultes. C'est un vaccin de choix dans le cas où les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B sont indiqués.

On a constaté que l'allongement de l'intervalle entre la première et la dernière dose produit des titres d'anticorps plus élevés³.

Tableau 4 Doses et calendriers pour l'administration de vaccins contre l'hépatite B avant une exposition

Personnes à vacciner	Recombivax-HB			Engerix-B		
	µg	ml	Calendrier (mois)	µg	ml	Calendrier (mois)
Nourrissons dont la mère est séropositive pour le VHB ou enfants < 11 ans*	5	0,5	0, 1, > 2	10	0,5	0, 1, 6 ou 0, 1, 2, 12
Enfants de 11 à 15 ans	10	1,0	0, 4-6	N/A	N/A	N/A
Enfants de 11 à 19 ans	5	0,5	0, 1, > 2	10 [†]	0,5	0, 1, 6 ou 0, 1, 2, 12
Adultes	10	1,0	0, 1, > 2	20	1,0	0, 1, 6 ou 0, 7, 21 jours et 365 jours
Adultes qui peuvent être hyporéactifs	40	1,0 [‡] ou 2,0 [‡]	0, 1, 6	40	2,0	0, 1, 2, 6
Enfants qui peuvent être hyporéactifs : doubler la dose en µg pour l'âge et utiliser le calendrier à trois ou quatre doses seulement.						
* La préparation sans thimérosal est recommandée pour le calendrier post-exposition dans le cas des enfants dont la mère est infectée par le VHB.						
† Le fabricant recommande la dose standard pour adultes (20 µg, 1,0 ml) s'il est peu probable que le sujet respecte le calendrier.						
‡ 1,0 mL de la préparation pour les hémodialysés, 2,0 ml de la préparation standard.						

Tiré du Guide canadien d'immunisation³ et Protocole d'immunisation du Québec³³

Les vaccins utilisés contre l'HB sont interchangeables en autant qu'on respecte le calendrier et le dosage. Le changement d'un vaccin pour un autre n'affecte pas le taux de séroprotection, mais le titre d'anticorps peut varier en fonction des vaccins utilisés³⁴.

Les vaccins Hexavac et Infanrix Hexa qui contiennent la composante contre l'hépatite B ont été approuvés pour utilisation dans les pays de l'Union Européenne pour la vaccination des nourrissons et pour la dose de rappel respectivement en 2000 et 2002.

Le fabricant du Hexavac (Aventis Pasteur MSD) recommande d'utiliser pour la primo vaccination un des schémas suivants :

- 2, 4 et 6 mois
- 2, 3 et 4 mois
- 3, 5 et 12 mois

Le fabricant d'Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline) recommande d'utiliser pour la primo vaccination un des schémas suivants :

- 2, 3 et 4 mois
- 3, 4 et 5 mois
- 2, 4 et 6 mois
- 3, 5 et 11 ou 12 mois
- 6, 10 et 14 semaines (pour les enfants ayant reçu une dose de vaccin contre l'HB à la naissance)

On doit respecter un intervalle minimal d'un mois entre chaque dose de vaccin administrée. Les vaccins hexavalents ne doivent pas être administrés avant l'âge de 6 semaines.

Une dose de rappel de vaccin hexavalent est recommandée pendant la deuxième année de vie de l'enfant³⁵.

On remarque une importante variation dans les calendriers utilisés pour la vaccination contre l'hépatite B dans les provinces et territoires canadiens. Pour plusieurs d'entre eux la vaccination universelle des nourrissons a été introduite (tableau 5).

Tableau 5 Vaccination de routine contre l'hépatite B dans les provinces et les territoires canadiens

Province/Territoire	Vaccination des nourrissons	Vaccination à l'école
Alberta	Sélective	5 ^e année
Colombie-Britannique	2, 4, 6 mois	6 ^e année
Manitoba	Sélective	4 ^e année
Nouveau-Brunswick	0, 2, 12 mois	4 ^e année
Terre-Neuve	Sélective	4 ^e année
Territoires du Nord-Ouest	0, 1, 6 mois	4 ^e année
Nouvelle-Écosse	Sélective	4 ^e année
Nunavut	0, 1, 9 mois	4 ^e année
Ontario	Sélective	7 ^e année
Île-du-Prince-Édouard	2, 4, 15 mois	3 ^e année
Québec	Sélective	4 ^e année
Saskatchewan	Sélective	6 ^e année
Yukon	2, 4, 12 mois	--

2.5 NATURE ET CARACTÉRISTIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les deux premières doses du vaccin sont la plupart du temps suffisantes pour initier la production d'anticorps contre l'antigène de surface du VHB (anti-HBs), provoquant une réponse immunitaire de type primaire. La troisième dose déclenche généralement une réponse de type anamnétique, similaire à celle se produisant après une injection de rappel, qui provoque rapidement une concentration élevée d'anti-HBs³⁶.

La protection contre un virus non cytopathique comme le VHB est le résultat d'un complexe d'interactions entre les cellules mémoire B, cellules mémoire T-helper, LCT de mémoire et les complexes antigène-anticorps.

Les anticorps neutralisants anti-HBs sont nécessaires pour éliminer le VHB. Cependant, la réponse T-cellulaire se développe simultanément et joue un rôle important dans l'élimination du virus.

Plusieurs études ont démontré la présence d'une mémoire immunologique, après une dose de rappel, chez la plupart des sujets qui avaient un titre bas ou non détectable d'anticorps plusieurs années après la vaccination primaire, dans la mesure où ils avaient atteint un seuil protecteur dans les semaines suivant cette vaccination. Une réponse anamnétique peut être détectée 3-5 jours après une exposition à l'AgHBs. Cette réponse est accompagnée d'un développement de cellules T-helper sensibilisées après la vaccination primaire. À leur tour, les cellules T-helper stimulent le développement des LCT et des cellules NK (« natural killer »). Les cellules de ce type sont capables d'attaquer directement les hépatocytes infectées avec le VHB.

La protection à long terme est assurée par les cellules de la mémoire immunologique. Il est reconnu qu'il y a deux sous-populations de cellules B antigène-dépendantes qui assurent cette mémoire. Une sous-population a une vie relativement courte et cela résulte en une baisse continue des titres d'anticorps. Une autre sous-population des cellules B, ayant pour sa part une longue durée de vie, peut être réactivée rapidement et assure la protection continue contre la maladie³⁷.

Il a été aussi démontré que la réponse anamnétique d'anti-HBs à une dose de rappel est en forte corrélation avec la dynamique et la magnitude de prolifération des cellules T³⁸. L'immunité humorale est utilisée largement dans la pratique médicale comme critère de protection. La séroconversion (anti-HBs $\geq$ 1 mUI/ml), la séroprotection (anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml) et le titre moyen géométrique sont utilisés pour la comparaison des différents vaccins et calendriers d'administration.

On croit que le titre d'anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml, s'il a été atteint après la vaccination, assure une protection contre une infection clinique et contre le portage de virus pour de nombreuses années³. Néanmoins, 5-15 ans après la vaccination, de 5 % à 70 % des vaccinés deviennent séronégatifs. Une corrélation entre le titre initial d'anticorps et leur persistance à long terme a été observée. Plus le titre est élevé, plus la probabilité de la persistance d'un titre détectable d'anti-HBs après plusieurs années est grande.

Dans l'étude à long terme en cours au Québec, on a observé aussi que certains vaccinés qui ont eu un titre d'anti-HBs entre 10 à 99 mUI/ml après la vaccination primaire ne répondaient pas à une dose de rappel donnée cinq ans plus tard³⁹. Cependant, le nombre d'observations reste limité et une période d'observation plus longue est nécessaire pour tirer des conclusions finales sur l'importance du titre initial des anticorps. Des données d'Alaska, publiées en 2004, montrent que 9-13 ans après la vaccination des nourrissons dès la naissance seulement 24-41 % des enfants avaient un titre protecteur d'anti-HBs. Un sur trois enfants vaccinés à la naissance n'a pas montré une réponse anamnétique à une dose de rappel⁴⁰. Des données britanniques non publiées ont décrit le même phénomène chez des enfants vaccinés à la naissance (communication personnelle D^r Boxall, 2003).

Il est donc possible que l'on envisage une dose de rappel à l'adolescence pour les enfants vaccinés en bas âge. À noter qu'une dose de rappel, pour être efficace, doit être administrée lorsque la mémoire immunitaire est encore présente. Si le vacciné perd sa mémoire immunitaire, il faut recommencer une vaccination primaire pour rétablir la protection.

2.6 IMMUNOGÉNÉICITÉ DANS DIFFÉRENTS GROUPES DE POPULATION

La réponse immunitaire varie selon l'âge et l'état de santé de la personne vaccinée. En général, plus de 95 % des individus développent des anticorps protecteurs après trois doses. Dans plusieurs études, les facteurs suivants ont été associés à une réponse immunitaire moins satisfaisante : l'âge supérieur à 40 ans, la présence de maladies chroniques, le sexe masculin, le tabagisme et l'obésité^{4,41-44}.

Un mois après l'administration de trois doses (0, 1, 6 mois) de vaccin chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants, adolescents et adultes, le taux de séroprotection est entre 85 % et 100 %. Les calendriers alternatifs d'immunisation (0, 1, 2, 12 mois pour les nourrissons ; 0, 12, 24 mois et 0, 4, 6 mois pour les enfants et adolescents; schéma accéléré à 0, 7, 21 et 365 jours pour les adultes) ont aussi démontré des taux de séroprotection très élevés (80 %-100 %) ^{4,45,46}.

Les vaccins contre l'HB ont démontré une excellente immunogénicité dans les groupes de population à risque (nouveau-nés dont les mères sont porteuses, personnel médical), mais l'immunogénicité a été réduite chez les sujets immunodéprimés (ex. : malades hémodialysés, sous chimio- ou radiothérapie) ^{4,12}.

Réponse immunitaire chez les nourrissons

Dans plusieurs études, un mois après la troisième dose (schéma de 0, 1, 6 mois ou 2, 4, 6 mois), les taux de séroprotection ont varié de 92,6 % à 100 %. Les titres moyens géométriques d'anti-HBs étaient de 85-3 211 mUI/ml.

Les taux de séroprotection ne diffèrent pas considérablement après l'administration de différents vaccins (Engerix, Recombivax, vaccins dérivés du plasma), mais le TMG est plus élevé avec Engerix qu'avec Recombivax (tableau 6) ⁴.

La vaccination des nourrissons de petit poids a été largement étudiée, mais les données sont souvent contradictoires. Les données obtenues récemment avec les vaccins recombinants démontrent une bonne immunogénicité chez ces enfants. Un niveau séroprotecteur d'anti-HBs est présent déjà après la deuxième dose du vaccin chez la plupart des enfants.

Tableau 6 Immunogénicité des vaccins recombinants contre l'hépatite B chez les nourrissons

Vaccin et dosage	Nombre de sujets	Schéma (mois)	Taux de séroprotection (%)	Anti-HBs TMG (mUI/mL)	Référence
Engerix 10 µg	52	0, 1, 6	100	3 211	⁴⁷
	163	2, 4, 6	99	1 915	⁴⁸
	50	0, 1, 6	96,1	3 141	⁴⁹
Recombivax 2,5 µg	157	2, 4, 6	99	515	⁴⁸
Recombivax 5 µg	52	2, 4, 12	98	1 358	⁵⁰

Plusieurs études ont évalué la possibilité d'utiliser des vaccins combinés : DCaT-HBV-IPV, DCaT-HBV-Hib et DCaT-HBV-IPV/Hib ⁵¹⁻⁶¹. Ces vaccins, à un schéma de 3 doses, permettent d'obtenir une bonne protection chez les nourrissons et les petits enfants (tableau 7). L'ajout de la composante hépatite B dans les vaccins combinés donne de nouvelles perspectives pour la réduction du nombre d'injections prévues pour la réalisation complète du calendrier de vaccination.

Tableau 7 Immunogénicité du vaccin recombinant contre l'hépatite B donné comme composant du vaccin hexavalent (DTCa-HBV-IPV/Hib) chez les nourrissons

Schéma (mois)	Vaccin	Nombre de sujets	Taux de séroprotection (%)	Anti-HBs TMG (mIU/mL)	Référence
2, 3, 4	Infanrix hexa	180	99-100	393	⁶²
3, 5, 11	Infanrix hexa	154	98,6	4 301	⁶³
2, 4, 6	Infanrix hexa	84	100	1 240	⁵²
0*, 2, 4, 6	Infanrix hexa	86	100	2 996	⁵²
2, 4, 6 et 15-18	Infanrix hexa	93	100	5 818	⁶⁴
2, 4, 6	Hexavac	311	96,4	403	⁶⁵
2, 4, 6, 12-18	Hexavac	423	96,6	967	⁵⁷
2, 3, 4, 15-17	Hexavac	172	95,8	1 465	⁶⁵
2, 4, 6, 15-17	Hexavac	167	97,7	1 089	⁶⁵

* Vaccin contre l'hépatite B seulement

Réponse immunitaire chez les préadolescents et adolescents

Les vaccins contre l'HB ont démontré une excellente immunogénicité chez les préadolescents et adolescents. Le taux de séroprotection a varié entre 95 % et 100 % et le TMG de 1 001 à 7 672 mUI/ml un mois après la troisième dose. Les taux de séroprotection ne diffèrent pas après la vaccination avec Engerix ou Recombivax, mais le TMG d'anti-HBs a été considérablement plus élevé après le vaccin Engerix (tableau 8).

Des taux élevés de séroprotection ont aussi été obtenus en utilisant d'autres schémas que celui de 0, 1, 6 mois. Après la vaccination avec 10 µg de vaccin Engerix, les taux de séroprotection ont été les mêmes avec le schéma de 0, 1, 6 mois et celui de 0, 12, 24 mois (99,5 % vs 98,1 %), mais le titre d'anti-HBs a été significativement plus élevé quand le premier schéma a été utilisé (5 687 vs 3 159 UI/L)^{4,11}.

Tableau 8 Immunogénicité des vaccins recombinants contre l'hépatite B chez les enfants et adolescents (schéma 0, 1, 6 mois)

Vaccin et dosage	Nombre de sujets	Âge des sujets (ans)	Taux de séroprotection (%)	TMG Anti-HBs (mUI/ml)	Référence
Engerix-B 10µg	223	2-6	98,3	3 732	⁶⁶
Engerix-B 10µg	181	5-16	99,5	5 687	⁶⁷
Engerix-B 10µg	1 129	8-10	98,9	7 307	⁴¹
Engerix-B 10µg	127	11-19	97	1 989	⁶⁸
Engerix-B 10µg	96	11-18	99	3 961	⁶⁹
Engerix-B 10µg	137	12-18	97,1	2 745	⁷⁰
Engerix-B 20µg	145	12-18	97,9	4 774	⁷⁰
Engerix-B 20µg	131	11-19	99	7 672	⁶⁸
Engerix-B 20µg	53	5-19	100	5 859	⁷¹
Recombivax-HB 2,5 µg	1 126	8-10	99,2	3 800	⁴¹
Recombivax-HB 5 µg	86	11-18	94,9	1 264	⁷²
Recombivax-HB 5 µg	98	11-18	98	1 001	⁶⁹
Recombivax-HB 5 µg	179	11-19	98,9	2 493	⁷³

Les résultats obtenus avec deux doses de vaccins sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 Immunogénicité de deux doses de vaccins recombinants contre l'hépatite B

Vaccin et dosage (Ag HBs)	Nombre de sujets	Âge de sujets	Schéma	Taux de séroprotection (%)	TMG d'anti-HBs (mUI/ml)	Référence
Twinrix 20µg	139	12-15	0-6	93,3	4 922	⁴⁵
Twinrix 20µg	67	1-5	0-6	98,5	8 985	⁷⁴
Twinrix 20µg	132	6-11	0-6	98,5	7 622	⁷⁴
Twinrix 20µg	49	11-18	0-6	100	4 212	⁷⁵
Twinrix 20µg	50	10-19	0-6	92	1 524	⁷⁶
Twinrix 10 µg	347	8-10	0-6	96,5	3 248	⁷⁷
Engerix 20 µg	50	10-19	0-6	96	720	⁷⁶
Engerix 20 µg	387	12-14	0-12	97,9	4 155	⁷⁸
Recombivax 10 µg	109	11-19	0-4	97,9	1 477	⁷³
Recombivax 5 µg	162	11-19	0-6	95,1	1 135	⁷³
Recombivax 2,5 µg	357	8-10	0-6	94,4	742	⁷⁷

Sur la recommandation du CIQ, une étude sur 716 sujets a été réalisée par l'INSPQ dans le but de diminuer le coût de l'administration du vaccin et de faciliter la vaccination contre l'hépatite A. Dans cette étude effectuée avec deux doses pédiatriques des vaccins Twinrix Junior et Recombivax 2,5 µg données aux préadolescents de 8-10 ans, un titre > 10 mUI/mL a été obtenu respectivement chez 96,5 % et 94,4 % des sujets. Le TMG d'anti-HBs obtenu a été de 3 248 mUI/ml après deux doses de Twinrix comparativement à 742 mUI/ml après deux doses de Recombivax. Les mêmes TMG d'anti-HBs ont été obtenus avec deux doses de Twinrix et trois doses de Recombivax (3 248 mUI/ml vs 3 307 mUI/ml)⁷⁷ mesurés au début de l'étude québécoise sur la protection à long terme.

En conclusion, cette étude a démontré que la protection obtenue chez les jeunes de 4^e année après deux doses pédiatriques de ces deux vaccins contre l'hépatite B était très satisfaisante et tout à fait comparable à ce qui est observé avec les vaccins contre l'hépatite B dans les autres clientèles.

Il est également intéressant de noter que certaines observations tendent à démontrer que certains non-répondants aux vaccins contre l'hépatite B sont en fait protégés. Ils ont une immunité cellulaire malgré l'absence d'anticorps. Cela se manifeste notamment par une réponse anamnétique lors de l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin.

2.7 EFFICACITÉ DES VACCINS À COURT ET À LONG TERME

Le vaccin contre l'hépatite B est parmi les vaccins les plus efficaces disponibles à l'heure actuelle^{4,14,79}.

La plupart des études effectuées ont mesuré l'immunogénicité et non l'efficacité des vaccins contre l'HB. Néanmoins, les données existantes démontrent que l'efficacité des vaccins utilisés depuis deux décennies est très bonne.

Le vaccin administré à la naissance, soit seul, soit en combinaison avec les HBIG, donne une très bonne protection chez les enfants nés de mères porteuses^{80,81}. Chez les nourrissons nés de mères porteuses, l'efficacité du vaccin contre le portage chronique est de 83,4-99 %^{5,81,82}. Plus de 60 études ont évalué l'efficacité du vaccin et celle du vaccin donné avec HBIG. L'analyse de ces études montre que les HBIG augmentent l'efficacité de la vaccination avec de faibles doses, mais pas avec des doses élevées du vaccin ($\geq 10 \mu\text{g}$)⁸⁰. Dans une étude récemment publiée, l'efficacité de 5 μg de vaccin recombiné donné à la naissance sans HBIG aux enfants nés de mères porteuses d'AgHBe a été appréciée à 82-86 % un an après la naissance⁸¹.

L'efficacité à long terme du vaccin a été étudiée surtout dans des zones endémiques pour l'HB. Dans les études d'observation prospectives et rétrospectives, l'efficacité des vaccins contre l'HB a été très élevée. Dans une étude effectuée en Arabie Saoudite chez les enfants vaccinés à la naissance ou à la rentrée à l'école, l'efficacité contre le portage d'AgHBs, huit ans plus tard, a été respectivement de 99 % et 95 %⁸³. Dans une autre étude réalisée en Chine sur 1 200 enfants vaccinés à la naissance et testés chaque année pour l'AgHBs, l'anti-HBs et l'anti-HBc à partir de l'âge de 7 ans, onze sujets sont devenus anti-HBc positifs. Le taux des enfants ayant un titre séroprotecteur est passé de 71,1 % à l'âge de 7 ans à 37,4 % à l'âge de 12 ans. Cependant, aucun enfant n'est devenu positif pour l'AgHBs ou l'ADN du VHB⁸⁴. Malheureusement, ces études ont des limites sérieuses et sont peu comparables les unes aux autres. Les vaccins utilisés, les doses et les calendriers variaient considérablement. La plupart d'entre elles n'avaient pas de groupe témoin ou utilisaient des témoins historiques. Ces études avaient une durée maximale de surveillance de 14 ans après la vaccination.

Tel que déjà mentionné, on observe généralement une baisse du titre d'anticorps jusqu'à un niveau non détectable^{4,85-87}, mais la protection induite par le vaccin semble persister. Les données publiées jusqu'à maintenant démontrent que l'infection sub-clinique entraînant l'apparition de l'anti-HBc peut être présente chez jusqu'à 9 % des sujets vaccinés, mais les cas d'hépatite aiguë ou chronique sont très rares⁸⁸⁻⁹⁰.

On estime que la durée de la protection conférée par le vaccin est d'au moins 10-15 ans chez les personnes jeunes et en bonne santé qui ont atteint le titre protecteur. Néanmoins, on ne connaît pas la proportion des personnes vaccinées qui sont protégées plusieurs années après que leur titre d'anticorps ait baissé sous le niveau détectable. On ignore aussi si une dose de rappel serait utile et à quel moment l'administrer. Il est très possible qu'il soit éventuellement recommandé d'administrer une dose de rappel à l'adolescence, si les enfants ont été vaccinés en bas âge.

2.8 EFFET DU VACCIN SUR LA TRANSMISSION DES ORGANISMES PATHOGÈNES

Le vaccin diminue la transmission en diminuant le nombre de cas aigus et de porteurs chroniques. Il ne modifie pas la contagiosité des personnes atteintes.

2.9 EFFICACITÉ À COURT ET À LONG TERME POUR LA POPULATION

L'impact de la vaccination sur la réduction du fardeau de la maladie et l'importance de l'immunité de groupe ont été démontrés au niveau de différentes régions et pays.

En Italie, 15 ans après l'introduction de la vaccination des nourrissons, adolescents et groupes à risque, des résultats remarquables ont été obtenus. L'incidence des cas aigus est passée de 19 cas par 100 000 dans les années 80 à 4,2 cas par 100 000 en 1996. Pendant la même période, la prévalence de l'Ag HBs a changé de 3 % à 0,9 %⁹¹.

À Taiwan, 16 ans après l'implantation du programme universel de vaccination des nourrissons, le taux de portage a chuté de 20,3 % à 4,4 % chez les garçons et de 14,3 % à 2,4 % chez les filles de 15 ans⁹².

En Alaska, l'incidence de l'hépatite B aiguë a été réduite de 98 % après l'introduction de la vaccination. Durant plus de 10 ans, aucun cas de portage d'AgHBs n'a été détecté chez les personnes vaccinées⁹⁰.

En Gambie, 9 ans après l'implantation d'un programme de vaccination, l'efficacité contre le portage chronique d'AgHBs a été estimée à 95 %⁹³. Quatorze ans après la vaccination des enfants dans le même pays, 10 cas d'infection sous-clinique (AgHBs positifs) ont été rapportés. Cependant, il est difficile d'apprécier l'importance de ces cas, car une partie des enfants ont été vaccinés avec des doses très faibles. De plus, chez une partie des sujets, le vaccin a été administré par voie intradermique et il n'est pas certain que tous les enfants

aient répondu à la vaccination primaire. En effet, huit cas d'infection sur 10 ont été diagnostiqués chez les sujets qui avaient un titre d'anti-HBs < 10 mUI/ml après la vaccination.

Les données provenant du registre MADO confirment l'efficacité à moyen terme du programme de vaccination des préadolescents. Le taux d'incidence a été toujours en baisse depuis son introduction (voir aussi section 1.3 et 1.6). Les cas d'hépatite B aiguë dans les tranches d'âge vaccinées sont devenus extrêmement rares, même chez les non-vaccinés (2-3 cas par année depuis 1997). Cette observation est importante parce qu'elle indique que la transmission du virus dans les cohortes vaccinées est interrompue. Une diminution du taux de séroprotection de l'ordre de celle qui est observée entre les calendriers à trois et deux doses n'entraînerait donc pas de cas supplémentaires dans la population.

2.10 SÉCURITÉ DES VACCINS

Dans la majorité des cas, le vaccin ne provoque pratiquement aucune réaction secondaire.

Le vaccin peut entraîner de la douleur au site d'injection (3 à 29 % des individus) ou une fièvre de plus de 37,7 °C (1-6 %); ces réactions seraient aussi fréquentes chez les personnes recevant un placebo^{4,18}.

Selon une étude québécoise réalisée auprès de 1 129 enfants âgés entre 8 et 10 ans, seulement cinq types de problèmes de santé pouvaient être attribués au vaccin contre l'hépatite B, soit les réactions locales, les céphalées, les problèmes digestifs (diarrhée, vomissement), les étourdissements et la fatigue. Tous ces problèmes avaient un risque attribuable au vaccin inférieur à 1 % et survenaient au cours de la première semaine suivant la vaccination⁴¹.

Les réactions allergiques anaphylactiques sont rarement rapportées (1 sur 600 000 doses administrées)⁴.

Plusieurs maladies chroniques d'étiologie inconnue ont été associées temporellement au vaccin de l'HB. Les études épidémiologiques n'ont pas démontré un lien causal entre la vaccination contre l'hépatite B et les affections suivantes : syndrome de fatigue chronique, sclérose en plaque, névrite optique, alopécie, syndrome de Guillain-Barré, arthrite rhumatoïde et syndrome de la mort subite du nourrisson^{10,94,95}.

Les vaccins contenant du thimérosal ont été soupçonnés d'avoir une influence potentiellement négative sur le développement neurologique des nourrissons. Malgré l'absence de données confirmant cette hypothèse, on favorise l'usage des vaccins sans thimérosal chez les nourrissons lorsqu'ils sont disponibles^{96,97}.

Les vaccins hexavalents ont démontré une réactogénicité semblable à celle caractéristique des autres vaccins administrés pendant la petite enfance. On a observé de la rougeur chez 32 %, de la douleur chez 19 %, de l'enflure chez 18 % des sujets vaccinés. Les mêmes

réactions locales ont eu une intensité du grade 3 (rougeur ou enflure ≥ 50 mm, douleur spontanée), chez respectivement 0,4 %, 3 % et 3,2 % des sujets.

La fréquence des réactions systémiques n'a pas été différente de celle enregistrée après l'administration de DTCa-IPV/Hib. L'incidence des réactions de grade 3 a été faible: fièvre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ < 1 %, confusion < 2 %, agitation < 1 %, somnolence < 1 %^{35,64}.

L'administration d'une dose de vaccin contre l'HB à la naissance n'augmente pas l'incidence des réactions locales ou systémiques³⁵.

2.11 POSSIBLE INTERACTION AVEC D'AUTRES VACCINS

L'administration concomitante des vaccins contre l'HB avec d'autres vaccins utilisés de routine pendant l'enfance (i.e. diphtérie, tétanos, coqueluche, virus de la poliomyélite) produit des taux élevés de séroprotection avec des TMG semblables à ceux obtenus quand le vaccin est administré seul^{51-61,98}.

Conformément aux monographies, le vaccin contre l'hépatite B peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais à des sites différents.

On remarque aussi dans plusieurs études que le vaccin contre l'HB est plus immunogène quand il est donné en combinaison avec le vaccin contre l'hépatite A (Twinrix) et le vaccin DCaT^{4,46,75}.

Dans une étude sur les vaccins combinés, un TMG d'anticorps contre le Hib moins élevé a été observé dans le groupe DCaT-HBV-IPV/HIB en comparaison avec le groupe qui a reçu le vaccin Hib séparément. Cependant, la proportion d'enfants qui ont répondu avec un titre protecteur à une dose de rappel a été semblable dans les deux groupes. Les auteurs en sont venus à la conclusion que la mémoire immunitaire était présente dans les deux groupes à l'étude, et que cette différence de titres n'a pas d'importance clinique⁹⁹.

3 PROGRAMMES ET STRATÉGIES D'IMMUNISATION POSSIBLES

3.1 RECOMMANDATIONS ET LIGNES DIRECTRICES EXISTANTES CONCERNANT LA VACCINATION DES ENFANTS

La vaccination universelle contre l'HB fait partie des programmes publics de vaccination offerts dans toutes les provinces et territoires du Canada. L'âge auquel les enfants et les adolescents reçoivent le vaccin contre l'hépatite B varie d'une province ou territoire à l'autre. La plupart des provinces donnent le vaccin pendant la préadolescence et l'adolescence. Les recommandations concernant la dose et le calendrier de vaccination pour différents groupes d'âge sont présentés dans le tableau 5.

Au Québec, toutes les femmes enceintes doivent faire l'objet d'un dépistage systématique de l'AgHBs lors de leur première consultation prénatale. Si le dépistage n'a pas eu lieu au cours de la grossesse, il doit être fait lors de l'accouchement.

Les bébés dont la mère est infectée devraient recevoir la dose initiale du vaccin contre l'hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance. La deuxième et la troisième dose de la série vaccinale devraient être administrées 1 et 6 mois après la première. Une dose intramusculaire de 0,5 ml d'HBIG devrait également être administrée immédiatement après la naissance, étant donné que son efficacité diminue après 48 heures. Le vaccin et les HBIG peuvent être donnés en même temps, mais à des sites d'injection différents.

Dans les services de garde à l'enfance, on doit évaluer le risque de transmission en tenant compte de la présence d'un comportement agressif, de lésions suintantes ou d'autres conditions médicales favorisant le saignement chez l'enfant infecté par le VHB pour décider de la vaccination contre l'HB des enfants et des employés. Un porteur du virus ne doit pas être exclu d'un milieu de garde. Il n'y a pas d'obligation pour le sujet (ou son parent) de dévoiler l'état d'infection au VHB. Par ailleurs, lorsque cet état est connu d'une ou de deux personnes au service de garde, la prise en charge des expositions accidentelles se fait plus facilement. À cette fin, il peut être pertinent d'encourager le sujet (ou son parent) à dévoiler son état d'infection à une ou deux personnes de confiance de son choix parmi les membres du personnel, préalablement formées sur l'état d'infection au VHB.

Il faut offrir le vaccin contre le VHB à tous les contacts d'un cas d'infection au VHB, enfants ou adultes. En service de garde de moins de 10 enfants, il faut considérer comme contacts tous les membres de la maisonnée. Dans les services de garde de 10 enfants et plus, s'il y a présence d'un comportement agressif, de lésions suintantes ou d'autres conditions médicales favorisant le saignement chez le sujet, la vaccination de tous les contacts, soit les enfants et le personnel est recommandée, tout en respectant la confidentialité. Lorsque aucune de ces conditions n'est présente, le risque de la transmission est jugé minime. Néanmoins, compte tenu de la disponibilité d'un vaccin efficace, en présence d'un cas d'infection au VHB en service de garde, on offre de vacciner les contacts, même si le risque de transmission est faible¹⁰⁰.

3.2 BUT DE LA PRÉVENTION : CONTRÔLE, ÉLIMINATION OU ÉRADICATION DE LA MALADIE

Le but de la vaccination universelle contre l'hépatite B est le contrôle de la transmission du virus¹⁰¹. Comme le virus peut persister dans l'organisme humain infecté pendant des décennies, l'élimination ou l'éradication de la maladie ne peut pas être envisagée dans les prochaines années. Par contre, des succès remarquables ont déjà été obtenus dans le contrôle de la transmission (voir 2.8 et 2.9).

3.3 AUTRES STRATÉGIES ET PROGRAMMES D'IMMUNISATION

En mai 2003, 151 (79 %) des 192 pays membres de l'OMS avaient approuvé un programme universel de vaccination des nourrissons ou des enfants contre l'HB. Parmi 137 pays ayant adopté un programme universel de vaccination, 76 (55 %) donnent la première dose de vaccin pendant les premières heures après la naissance. Six pays utilisent un programme universel pour les adolescents. Le but, déclaré par l'OMS, est d'introduire la vaccination contre l'HB dans tous les pays du monde d'ici 2007 et d'obtenir une couverture vaccinale de 90 % d'ici 2010²².

Les pays à endémicité élevée et intermédiaire ayant des programmes d'immunisation universelle donnent le vaccin aux nourrissons. Dans les pays à faible endémicité, trois stratégies sont utilisées : la vaccination universelle des préadolescents ou adolescents; la vaccination des nourrissons et finalement la vaccination à la fois des nourrissons et des préadolescents¹⁰.

Un programme de vaccination des nourrissons, prévient davantage les cas d'infections chroniques, puisque le passage à la chronicité est plus fréquent chez les jeunes enfants. Cependant, la vaccination de routine des adolescents permet d'obtenir plus vite une réduction de l'incidence de la maladie, puisque l'incidence est plus élevée chez les jeunes adultes¹⁰.

Vaccination des nourrissons

Le changement qui est envisagé consisterait à introduire la vaccination contre l'hépatite B de tous les nourrissons. Ce changement est envisagé en raison de l'introduction du vaccin combiné incluant le vaccin contre l'hépatite B. Cette vaccination pourrait être effectuée de l'âge de 2 mois.

Le CCNI a déclaré qu'il encouragerait l'utilisation des vaccins combinés chez les nourrissons s'ils sont mis sur le marché au Canada. Le CIQ avait également envisagé ce changement dans son rapport initial sur la vaccination contre l'hépatite B.

En octobre 2000, la Commission européenne sur le Marketing a autorisé les vaccins Hexavac et Infanrix Hexa pour la primo-vaccination (3 doses à 2, 3, 4 mois, ou 3, 4, 5 mois, ou 2, 4, 6 mois, ou 3, 5 et 11 ou 12 mois) et pour la dose de rappel dans tous les pays de l'Union européenne³⁵.

En décembre 2002, le FDA a approuvé le vaccin Pediarix (DCaT-HepB-IPV) pour usage chez les enfants en bas âge⁹⁸. L'ACIP recommande le Pediarix selon un calendrier de trois doses à 2, 4 et 6 mois. Une dose de vaccin monovalent contre l'hépatite B dans les premières 12 heures après la naissance est préférée pour tous les nourrissons, mais fortement recommandée pour les nourrissons dont les mères sont porteuses d'AgHBs ou avec un statut non connu. L'administration concomitante de Pediarix et des vaccins Hib et contre le pneumocoque est acceptée.

L'avantage d'une seule injection de vaccin combiné par rapport à deux injections pour donner les mêmes produits lors d'une visite est assez évident. Cela peut augmenter l'acceptation de la vaccination et simplifier l'introduction des autres nouveaux vaccins potentiels.

Vaccination des préadolescents

Le changement qui est envisagé est d'utiliser seulement 2 doses de vaccin. L'utilisation d'un calendrier à 2 doses permettrait de diminuer considérablement le travail des infirmières et les autres dépenses reliées au programme actuel de vaccination.

Le vaccin Twinrix à dosage adulte (720 EI.U VHA et 20 µg AgHBs) a été récemment approuvé avec un calendrier à deux doses pour les enfants de 6 à 15 ans¹⁰² dans les 15 pays de l'Union Européenne.

L'étude effectuée en 2000-2002 au Québec avec deux doses pédiatriques (Recombivax HB 2,5 µg et Twinrix Junior 360 EI.U HA et 10 µg AgHBs) données à 6 mois d'intervalle a démontré que ce calendrier pourrait aussi remplacer le calendrier à trois doses pédiatriques utilisé maintenant au Québec chez les enfants de 8-10 ans⁷⁷.

3.4 STRATÉGIES ET MODES D'ADMINISTRATION DES VACCINS

La vaccination des nourrissons peut être effectuée par le système de santé actuel (CLSC, cabinets privés). La couverture vaccinale obtenue avec les vaccins utilisés présentement à l'âge de 2, 4 et 6 mois n'est pas bien connue, car seulement une partie des régions socio-sanitaires du Québec possèdent ces données. Les données existantes permettent d'estimer une variation de 70 % à 98 % dans la couverture vaccinale dans différentes régions socio-sanitaires du Québec.

L'administration d'une dose de vaccin à la naissance constituerait un nouveau programme à implanter dans les hôpitaux et les maisons de naissance.

Au Québec, la vaccination des préadolescents contre l'hépatite B est recommandée et elle est incluse dans le calendrier régulier de vaccination, mais elle n'est pas obligatoire. La vaccination est faite surtout à l'école dans le cadre d'un programme prévu pour les élèves de 4^e année du primaire. On considère cette stratégie adéquate pour les enfants de cet âge. La même approche pourrait être utilisée pour un calendrier éventuel de 2 doses de vaccin données aux préadolescents.

3.5 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PROGRAMME EN TERMES DE RÉDUCTION DE L'INCIDENCE, DES COMPLICATIONS, DES SÉQUELLES ET DE LA MORTALITÉ

Ces objectifs n'ont pas été précisés jusqu'à maintenant pour le programme en cours au Canada. Au Québec, le programme national de santé publique a pour objectif de réduire de 50 % (à 1/100000 personnes) l'incidence annuelle des cas déclarés d'hépatite B aiguë d'ici 2006.

3.6 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES OPÉRATIONNELS EN TERMES DE COUVERTURE VACCINALE POUR DIFFÉRENTS GROUPES CIBLES ET DE PERTE DE VACCIN

Au Québec, l'objectif opérationnel a été d'obtenir une couverture vaccinale de 95 % chez les enfants de 4^e année du primaire. Cet objectif n'a jamais été atteint. La définition des stratégies de vaccination contre l'hépatite B est parmi les activités prévues par le Programme national de santé publique pour la période 2003-2012.

Il n'y a pas d'études effectuées au Québec, ou dans des conditions semblables, sur la perte des doses du vaccin contre l'hépatite B. Cependant, l'utilisation de fioles multidoses peut entraîner une variation dans le nombre de doses récupérées.

4 COÛT-EFFICACITÉ DU PROGRAMME

4.1 COÛT DU VACCIN POUR DIFFÉRENTS PROGRAMMES DE VACCINATION

Le coût des vaccins contre l'hépatite B utilisés au Canada (mise à jour le 11 septembre 2003; source : MSSS) :

RECOMBIVAX	fiole 0,5 ml	7,76 \$
RECOMBIVAX	fiole 1,0 ml	8,92 \$
RECOMBIVAX	fiole 3 ml	26,76 \$
RECOMBIVAX 40 µg	fiole 1 ml	51,00 \$
TWINRIX adulte	seringue 1 ml	34,00 \$
TWINRIX pédiatrique	seringue 0,5 ml	17,00 \$
ENGRIX-B	fiole 1 ml	20,75 \$
ENGRIX-B	fiole 10 ml	185,00 \$

Le coût pour le vaccin DCaT POLIO Hib :

PENTACEL	fiole 0,5 ml	27,92 \$
----------	--------------	----------

Le coût pour le vaccin DTCa-HBV-IPV/Hib (Infanrix Hexa et Hexavac) est inconnu. Dans le programme scolaire actuel, une fiole de 3 ml permet en théorie d'administrer 12 doses de vaccin. Chaque dose revient théoriquement à 2,23 \$. Une étude effectuée dans trois provinces canadiennes a montré qu'une variation significative (-14,1 % jusqu'à +15,2 %) dans le nombre de doses de vaccin dans les fioles de Recombivax-HB 3 ml est possible dépendamment de type de seringues qu'on utilise¹⁰³. Au Québec, les seringues de type « slip-tip » sont utilisées dans les programmes de vaccination. Avec ce type de seringues, on perd environ 15 % de doses pédiatriques de Recombivax-HB. Chaque dose revient alors à 2,56 \$.

4.2 COÛT DU PROGRAMME

Vaccination des nourrissons

Le coût de l'administration éventuelle d'une première dose de vaccin en milieu hospitalier n'a pas été estimé.

Le coût de l'ajout de la vaccination contre l'hépatite B durant les visites prévues à 2, 4 et 6 ou 12-18 mois a été estimé de la façon suivante.

Le vaccin Recombivax sans thimérosal coûte actuellement 7,76 \$. Il faudrait prévoir 1 746 000 \$ pour administrer 3 doses à une cohorte de naissance de 75 000 enfants. Le montant nécessaire pour l'administration du vaccin sera modeste (seringue, matériel

d'injection, une à deux minutes supplémentaires pour l'injection). Cette somme a été estimée à 7 \$ pour l'ajout de la vaccination contre le pneumocoque, soit 21 \$ pour trois doses. Cela représente 1 575 000 \$ par cohorte de naissance. Le coût total serait donc de 3 321 000 \$ par année.

On ne connaît pas actuellement le prix du vaccin combiné hexavalent. Il inclura le prix des 6 vaccins. Le coût d'administration sera pratiquement nul puisqu'il n'y aura pas d'injection supplémentaire et qu'il faudra seulement un peu de temps pour parler de cette composante en plus des autres. Il n'y aurait sans doute pas d'allocation supplémentaire aux vaccinateurs. Si on additionne le coût actuel du vaccin Pentacel (29,72 \$) du vaccin Recombivax (7,76 \$) et de l'administration (7 \$), on obtient un montant de 44,48 \$. Si le coût du vaccin combiné hexavalent est inférieur à ce montant, cette option sera plus avantageuse sur le plan économique. À prix égal, on favoriserait également le vaccin hexavalent dans le but d'éviter une injection.

Après 10 ans, le programme de vaccination des nourrissons permettrait l'abolition du programme de vaccination des préadolescents, ce qui permettrait une économie qu'il est difficile de chiffrer maintenant. Il est possible que l'on doive administrer une dose de rappel, ce qui diminuerait cette économie.

Vaccination des préadolescents

Dans ce cas, le calendrier à deux doses entraîne une diminution des coûts d'administration puisque l'on élimine une visite en milieu scolaire. Le coût de ces visites en 1997-1998 a été estimé à environ 10,66 \$ (8,41 \$ coût pour les CLSC, 2,11 \$ pour les écoles, 0,14 \$ pour les parents) par visite¹⁰⁴. Pour une cohorte de 75 000 enfants, on économiserait donc jusqu'à 799 500 \$.

Le coût du vaccin sera également diminué du tiers si on utilise le vaccin Recombivax 2,5 µg soit une économie de 192 000 \$.

Si on utilise le vaccin Twinrix pédiatrique, le coût total pour une cohorte annuelle sera alors de 3 900 000 \$ et le coût supplémentaire sera de 1 299 000 \$ par rapport au programme actuel (voir tableau 10). Ce vaccin protégerait également contre l'hépatite A.

Tableau 10 Coût de différents programmes de vaccination contre l'hépatite B pour les préadolescents*

Vaccin	Coût unitaire du vaccin	Coût unitaire d'administration du vaccin à l'école*	Nombre de doses	Coût total pour une cohorte de naissance de 75 000 enfants	Coût supplémentaire pour MSSS comparé au programme actuel
Recombivax-HB 0,25 ml	2,56	9	3	2 601 000	--
Recombivax-HB 0,25 ml	2,56	9	2	1 730 000	-867 000
Recombivax-HB 0,5 ml	7,76	9	2	2 514 000	-87 000
Recombivax-HB 1,0 ml	8,92	9	2	2 688 000	+87 000
Twinrix pédiatrique	17,00	9	2	3 900 000	+1 299 000
Twinrix adultes	34,00	9	2	6 450 000	+3 849 000

* Montant augmenté de 8,41 \$ (46) à 9 \$ en raison de l'inflation depuis 1997-1998; sans inclure le coût pour les écoles et les parents.

4.3 PREUVE DE L'EFFICACITÉ DU PROGRAMME À COURT ET À LONG TERME

Voir section 2.7-2.9

4.4 BÉNÉFICES SOCIAUX ET ÉCONOMIQUES ASSOCIÉS AU PROGRAMME

Vaccination des nourrissons

La vaccination des nourrissons peut apporter des bénéfices en diminuant le risque d'infection chez les enfants de moins de 10 ans. Cependant, le nombre de cas d'infection documentés dans cette tranche d'âge est modeste au Québec. Les bénéfices financiers n'ont pas été calculés pour le Québec.

Un programme de vaccination des nourrissons diminuerait la nécessité d'entreprendre des mesures de prévention de l'hépatite B dans les services de garde à l'enfance et éliminerait les programmes de vaccination des enfants à risque, répondant aux demandes des responsables régionaux de santé publique.

Après dix ans, la vaccination au scolaire pourrait vraisemblablement être interrompue.

Vaccination des préadolescents

On n'envisage pas de changements significatifs dans ces bénéfices si un programme à deux doses est utilisé chez les préadolescents. Le temps demandé pour la vaccination sera considérablement réduit pour les infirmières, ce qui leur permettra de se consacrer à d'autres programmes. Si le vaccin Twinrix est utilisé, les jeunes seraient également protégés contre l'hépatite A.

4.5 AUTRES BÉNÉFICES INDIRECTS

Vaccination des nourrissons

La vaccination des nourrissons permettrait après 10 ans de diminuer ou d'interrompre la vaccination dans les écoles et les autres démarches associées (consentement des parents, etc.). Ceci permettrait de diminuer la charge de travail des CLSC et du milieu scolaire. L'utilisation d'un vaccin combiné éviterait d'augmenter le nombre d'injections reliées au programme d'immunisation.

Vaccination des préadolescents

La vaccination avec deux doses réduira le temps que les écoles et les CLSC sont obligés de dédier à la vaccination des élèves.

4.6 ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Dans tous les territoires et pays où la prévalence de l'hépatite B chronique est de plus de 0,5 % et la prévalence des marqueurs de l'hépatite B dans la population dépasse 5 %, c'est-à-dire dans les territoires d'une endémicité moyenne et élevée, on a démontré que la vaccination universelle des nourrissons, des enfants et des adolescents apporte un bénéfice économique pour le système de la santé et la société^{7,86,105-107}.

Plusieurs études ont comparé le ratio coût-efficacité et coût-utilité des programmes existants ou éventuels de vaccination contre l'HB^{29,30,32,91,106-111}.

L'analyse comparative effectuée aux États-Unis a aussi démontré que les deux programmes (pour les adolescents et pour les nourrissons) sont économiquement rentables, mais le coût par année de vie épargnée a été moins élevé pour le programme destiné aux nourrissons (1 522 \$ vs 3 730 \$US)¹¹².

Contrairement à ces données, trois études effectuées en Allemagne, Suisse et Belgique (Flandres) ont démontré que le ratio coût-efficacité est plus avantageux si un programme de vaccination des adolescents est mis en place^{107,113}. Toutefois, dans ces trois études, les calculs ont démontré un bon ratio coût-efficacité pour les programmes de vaccination universelle en comparaison avec d'autres stratégies (< 50 000 \$ É.U. pour une année de vie épargnée).

Au Canada, l'étude effectuée par Weibe et coll.³² a pris en considération la vaccination universelle de trois cohortes théoriques : nouveau-nés, enfants de 10 ans et enfants de 12 ans. Ces programmes universels de vaccination ont été comparés au programme de dépistage des porteuses parmi les femmes enceintes et de vaccination des enfants nés de ces mères porteuses. Le ratio coût-efficacité a été calculé comme le rapport entre les sommes dépensées et le nombre d'années de vie épargnées. Du point de vue économique, la vaccination universelle des nourrissons a été la plus intéressante avec 15 900 \$ par année

de vie épargnée. En utilisant un programme de vaccination des enfants de 10 et 12 ans, le coût par année de vie sauvée a été économiquement moins rentable, étant respectivement de 97 600 \$ et 184 800 \$. Le ratio coût-efficacité était sensible aux changements du coût d'immunisation, au taux d'incidence de l'HB et à la proportion de vaccinés qui vont perdre leurs titres protecteurs d'anti-HBs avec le temps.

L'étude effectuée par Krahn et coll.¹⁰⁹ a évalué le coût-efficacité du programme scolaire d'immunisation contre l'hépatite B en Colombie-Britannique. Le coût pour la vaccination d'un enfant a été de 44 \$. Plus de la moitié de cette somme (24 \$) était dépensée pour l'administration du vaccin. Le coût pour un an de vie épargné a été évalué à 2 100 \$.

Vaccination des nourrissons

Il n'y a pas eu d'analyses économiques effectuées pour le Québec. Pour chaque cohorte de naissance on a estimé dans ce rapport le coût de la vaccination des nourrissons à 3 321 000 \$, soit 720 000 de plus en comparaison avec le programme actuel de vaccination en 4^e année (section 4.2). Le nombre supplémentaire de cas prévenus par cohorte de naissance avant l'âge de 10 ans a été estimé à 10-26 cas aigus et 3 à 7 cas chroniques (section 1.6). On peut donc considérer un coût approximatif de 45 000 \$ - 117 000 \$ par cas aigu prévenu et 167 143 \$ - 390 000 \$ par cas chronique prévenu.

Vaccination des préadolescents

L'analyse économique s'applique différemment puisqu'on envisage une diminution du coût du programme. La diminution de coût sera de l'ordre de 867 000 \$ si on adopte le calendrier à 2 doses (section 4.2). On ne croit pas qu'il y aura une augmentation du nombre de cas avec un tel calendrier (section 2.6). Si le vaccin Twinrix est implanté, il y aura une augmentation des coûts de l'ordre de 1,3 millions \$ mais on préviendra en plus l'hépatite A.

5 ACCEPTABILITÉ DU PROGRAMME

Globalement, il n'existe pas de niveau élevé de demande pour la vaccination à deux doses des adolescents, ni pour l'introduction de la vaccination des nourrissons avec le vaccin hexavalent. Il n'y a pas eu de documentation systématique de l'acceptabilité de ces programmes.

5.1 PERCEPTION DU PUBLIC

Vaccination des nourrissons

Pour : L'augmentation du nombre d'antigènes dans une même injection plait aux parents parce qu'elle diminue le nombre d'injections.

Contre : Les enfants ont un très faible risque de contracter l'hépatite B avant le début de la vie sexuelle. Il est possible que certains parents soient plutôt défavorables à l'introduction du vaccin contre l'hépatite B en bas âge. Il n'y a pas de demande explicite des parents actuellement pour ce programme. De plus, un certain nombre de parents seront indisposés à cause de la crainte non fondée d'effets négatifs sur le système immunitaire (notion non fondée « d'épuisement du système immunitaire ») d'un vaccin à 6 composantes. Cela pourrait peut-être entraîner une demande pour des vaccins comportant moins d'antigènes, ce qui serait difficile à gérer sur le terrain.

Vaccination deux doses des préadolescents

La perception du risque de l'hépatite B est suffisamment élevée pour que 90 % des parents acceptent la vaccination de leur préadolescent. Il est possible que certains parents soient un peu inquiets qu'une vaccination à deux doses diminue la proportion des enfants protégés. En contrepartie, les enfants seront enchantés de n'avoir que deux injections au lieu de trois, ce qui plaira également aux parents, infirmières et administrateurs des écoles.

5.2 PERCEPTION DU RÉSEAU DE LA SANTÉ

Vaccination des nourrissons

Pour : Des demandes formelles en faveur de l'introduction de la vaccination universelle des nourrissons ont été adressées aux autorités de santé publique par certains hôpitaux de la région de Montréal. Il doivent en effet entreprendre la vaccination de nombreux enfants dont les parents sont originaires de pays endémiques ou ont des facteurs de risque. Des demandes formelles ont également été adressées au MSSS par les directions de santé publique régionales pour introduire la vaccination des nourrissons. Cela permettrait de prévenir la transmission en garderie sans avoir à y faire des interventions délicates pour protéger les enfants lorsqu'on trouve un enfant infecté par le VHB dans un service de garde

à l'enfance. Certains gastro-entérologues canadiens ont longtemps réclamé la vaccination des nourrissons. Les pédiatres seraient probablement plutôt favorables.

Contre : Il est toujours délicat de modifier une politique antérieure. Cela peut amener à penser que le premier programme était inadéquat. Les CH et les infirmières de CH seront probablement opposés à l'idée de donner la première dose du vaccin monovalent contre l'hépatite B à l'hôpital parce que cela représente un nouveau programme et nécessiterait un ajout de ressources (formation, temps infirmier). La gestion des vaccins sera un peu modifiée et pourrait être plus ou moins complexe selon les calendriers qui seront recommandés.

Vaccination deux doses des préadolescents

Pour : Informellement, on sait que les administrateurs des CLSC et les infirmières de CLSC seraient enchantés de n'administrer que deux doses de vaccin. Les administrations scolaires apprécieraient également d'être moins dérangées. Le MSSS serait heureux de diminuer les frais engendrés par l'achat du vaccin contre l'hépatite B.

Contre : Le fait d'utiliser un dosage non-homologué serait une source d'inconfort pour les vaccinateurs et pour les intervenants de santé publique. Cela pourrait aussi susciter des critiques contre le MSSS qui pourrait être accusé de faire des économies en diminuant l'efficacité du programme. La qualité de la recommandation scientifique et de ses appuis sont très importants pour pallier ce problème.

5.3 PRIORITÉ

Vaccination des nourrissons

Ce programme peut être mal reçu si d'autres programmes de vaccination des nourrissons sont en attente de financement (ex. : varicelle).

Vaccination deux doses des préadolescents

Cette démarche permettrait des économies. En ce sens elle est prioritaire dans la mesure où elle faciliterait l'implantation d'un autre programme. Comme la vaccination universelle contre l'hépatite A.

6 FAISABILITÉ

Vaccination de nourrissons

La vaccination avec un vaccin monovalent pourrait être difficile, car trois doses supplémentaires du vaccin devront être administrées pendant la petite enfance. L'implantation de ce programme est plus réalisable si l'on prévoit l'utilisation du vaccin hexavalent.

Vaccination des préadolescents

Le programme à deux doses est réalisable sans problème.

6.1 DISPONIBILITÉ DU VACCIN ET APPROVISIONNEMENT

Les vaccins utilisés chez les adolescents sont disponibles sans problème. Au moins un des vaccins hexavalents est homologué au Canada.

6.2 DISPONIBILITÉ DU FINANCEMENT POUR L'ACHAT DU VACCIN

Vaccination des nourrissons

Il n'y a pas de budget prévu pour le financement de la vaccination contre l'HB des nourrissons, mais il est possible d'en faire la demande.

Vaccination des préadolescents

Le programme à deux doses ne demande pas de financement supplémentaire, sauf si on prévoit d'utiliser le vaccin combiné contre l'HA et l'HB.

6.3 OPPORTUNITÉ

La vaccination chez les nourrissons ne nécessite pas de visites supplémentaires. La vaccination à l'hôpital constituerait un nouveau programme.

La vaccination à deux doses serait une opportunité d'introduire la vaccination contre l'hépatite A. Cela sera discuté dans le rapport sur la vaccination universelle contre l'hépatite A.

6.4 EXISTENCE D'UN PLAN OPÉRATIONNEL ET D'UN COMITÉ D'EXÉCUTION

Non.

6.5 INTÉGRATION D'UN NOUVEAU VACCIN

Il ne s'agit pas d'un nouvel antigène mais d'un nouveau calendrier et d'une nouvelle combinaison d'antigènes.

6.6 IMPACTS DU PROGRAMME SUR LES SERVICES EXISTANTS

Vaccination des nourrissons

Cette vaccination entraînera une modeste augmentation de la tâche des vaccinateurs. Il y aura augmentation de la tâche de l'ensemble des hôpitaux si on introduit une dose du vaccin contre l'hépatite B à la naissance.

L'utilisation sur le terrain de deux vaccins penta- et hexavalent (ex. : Pentacel à 6 mois) peut être difficile à gérer.

Vaccination deux doses des préadolescents

Il y aura une diminution de la tâche des CLSC et des infirmières, et une diminution du dérangement dans les écoles.

6.7 ACCESSIBILITÉ DE LA POPULATION CIBLÉE

Vaccination des nourrissons

En l'absence d'un système d'information vaccinale (SIV) au Québec, on ignore la couverture exacte pour le Pentacel. L'introduction du vaccin hexavalent n'aurait probablement pas d'influence sur les taux de couverture vaccinale chez les nourrissons. Une injection supplémentaire pour l'hépatite B en plus des vaccins Pentacel et pneumocoque conjugué pourrait poser problème et diminuer la couverture vaccinale pour l'un ou l'autre des trois vaccins.

Vaccination deux doses des préadolescents

La couverture pourrait être légèrement augmentée si on suppose une meilleure acceptation du calendrier à 2 doses. L'ajout de l'hépatite A dans la même injection augmenterait probablement le taux d'acceptation. Dans l'étude effectuée au Québec avec deux doses des vaccins Recombivax et Twinrix, plusieurs parents souhaitaient avoir leur enfant vacciné contre les deux infections simultanément. Au Québec, dans le cadre du programme régulier

de vaccination contre l'hépatite B des élèves de 4^e année, on a observé une diminution graduelle de la couverture vaccinale pour la deuxième et la troisième dose du vaccin. La couverture était de 90,3 % avec une dose, 89,5 % avec deux doses et 87,9 % avec 3 doses du vaccin¹¹⁴.

6.8 DISPONIBILITÉ DES RESSOURCES POUR LA GESTION DES VACCINS

Tout est en place sauf si on implante une dose du vaccin contre l'hépatite B à la naissance.

6.9 DISPONIBILITÉ DE LA DOCUMENTATION ET DES FORMULAIRES DE CONSENTEMENT

Il faudrait développer ce matériel, ce qui ne pose pas de problème particulier. L'obtention d'un consentement pour la vaccination à la naissance pourrait poser problème.

6.10 DISPONIBILITÉ D'UN SYSTÈME D'ENREGISTREMENT DU VACCIN

Il n'y a toujours pas de SIV au Québec. Il existe un carnet de vaccination où les vaccins peuvent être inscrits.

6.11 DISPONIBILITÉ DES RESSOURCES POUR LA MISE EN MARCHÉ ET LA COMMUNICATION

Ce programme pourrait bénéficier des ressources habituelles.

7 CAPACITÉ D'ÉVALUATION

7.1 SOUHAIT D'ÉVALUATION

Il n'y a pas de raison pour que le public et le réseau de la santé aient des exigences particulières pour évaluer le programme de vaccination contre l'hépatite B. Par contre, les responsables de santé publique vont tenir à l'évaluation de ces nouvelles modalités (voir aussi section 8. recherche).

Vaccination des nourrissons

La durée de la protection conférée par la vaccination chez les nourrissons n'est pas connue avec précision. Elle pourrait varier avec le calendrier utilisé. Il serait également avantageux de connaître l'attitude prédominante chez les parents et les professionnels de la santé pour l'introduction du vaccin hexavalent. Si on utilise le vaccin monovalent, il faudra s'assurer que les injections supplémentaires ne diminuent pas la couverture vaccinale contre autres infections.

Vaccination deux doses des préadolescents

Les points principaux à évaluer auront trait aux impacts d'un nombre réduit de doses de vaccin, c'est-à-dire l'efficacité vaccinale et la durée de la protection. Par ailleurs, l'attitude des parents et des professionnels de la santé face à la modeste diminution des taux de protection aurait avantage à être mieux connue.

7.2 DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME D'INFORMATION POUR LA COUVERTURE VACCINALE ET LA QUALITÉ DES SERVICES

Malheureusement, il n'existe pas au Québec de SIV adéquat. L'administration des vaccins en milieu scolaire est mieux contrôlée que la vaccination des nourrissons qui est effectuée par de nombreux vaccinateurs dans différents milieux. On sera donc moins bien informé sur la couverture vaccinale atteinte contre l'hépatite B si la vaccination des nourrissons remplace la vaccination des adolescents en milieu scolaire.

Il n'existe pas de système pour colliger sur une base régulière les opinions des parents et des vaccinateurs.

7.3 DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME D'INFORMATION POUR CONTRÔLER LE FARDEAU DE LA MALADIE

Les systèmes de surveillance des maladies usuels sont présents. On est conscient de leurs limites pour une maladie comme l'hépatite B, qui est souvent asymptomatique. Le risque de contracter la maladie étant très éloigné du moment de la vaccination, la mesure des échecs

vaccinaux ne pourra être observée avant de nombreuses années. De plus, la différenciation entre les cas aigus et chroniques est souvent difficile et le statut vaccinal du malade (type du vaccin, nombre de doses, moment de vaccination) n'est pas indiqué dans le fichier MADO.

Pour améliorer la surveillance épidémiologique, il est nécessaire à :

- Ajouter des variables spécifiques aux hépatites virales A, B, et C dans le registre MADO afin de s'assurer que les critères de définition nosologique soient rencontrés au moment de la validation des cas.
- Réviser les variables sur le statut vaccinal du registre MADO afin que les informations puissent aider à détecter les échecs vaccinaux et mesurer la proportion des cas évitables.
- Transférer automatiquement les valeurs de ces variables dans le fichier commun dépersonnalisé pour qu'elles soient disponibles pour l'ensemble de la province.

7.4 DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME D'INFORMATION POUR MESURER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les systèmes habituels sont en place, avec leurs limites habituelles.

7.5 DISPONIBILITÉ DE SYSTÈME DE LIAISON ENTRE LES BASES DE DONNÉES

Les bases de données existent partiellement seulement puisqu'il n'y a pas de registre de vaccination. Il n'existe pas de mécanisme pour les relier.

8 QUESTIONS DE RECHERCHE

8.1 IMPORTANTES INCERTITUDES SUR LES EFFETS DU VACCIN ET LES PROGRAMMES

La principale incertitude concerne la durée d'efficacité du vaccin administré aux adolescents et aux nourrissons.

Une des incertitudes entraînées par le programme de vaccination des nourrissons a trait à l'hypothèse d'éliminer le programme de dépistage prénatal de l'hépatite B si on introduisait une vaccination immédiatement après la naissance. Des études supplémentaires seront nécessaires avant de prendre des décisions concernant un tel changement.

8.2 PROJETS DE RECHERCHE EN COURS OU EN PRÉPARATION

Des travaux sont en cours sur l'introduction du vaccin hexavalent dans le calendrier canadien.

Un projet sur la durée de la protection conférée par les vaccins Engérix-B et Recombivax-HB est en cours à Québec. Il est financé en partie par le MSSS et en partie par la compagnie GlaxoSmithKline. Cette étude d'une cohorte d'environ 2 000 jeunes vaccinés en 1995-96 et 1996-97 durera 15 ans et permettra de documenter avec précision la protection conférée par ces vaccins à l'âge où l'incidence était la plus élevée avant l'introduction de la vaccination. Ces résultats seront utiles pour évaluer la durée de la protection conférée par un calendrier à deux doses chez les adolescents ou par un vaccin hexavalent chez les nourrissons, sans toutefois permettre de la mesurer directement. Des études permettant de relier cette étude à des cohortes de jeunes vaccinés avec ces autres calendriers pourraient être utiles.

L'INSPQ et l'AETMIS envisagent la tenue d'études économiques principalement pour la vaccination contre l'hépatite A. Ces études pourraient aussi apporter certaines informations sur les impacts économiques de la vaccination à deux doses contre l'hépatite B.

Une étude sur les attitudes de la population et les vaccinateurs est en préparation. Elle pourrait comporter quelques questions sur leurs opinions face à ces modifications au programme de vaccination contre l'hépatite B.

8.3 BESOIN DE RECHERCHE

Les projets énumérés au point précédent doivent pouvoir se réaliser.

8.4 PROGRAMMES PILOTES

Un projet pilote pourrait être utile pour identifier la meilleure stratégie pour vacciner les enfants en milieu hospitalier si la vaccination dès la naissance est recommandée.

On pourrait également envisager un projet visant à vérifier la faisabilité de calendriers qui intercaleraient le vaccin Pentacel et le vaccin hexavalent (2, 4, 12-18 mois par exemple).

9 ÉQUITÉ DU PROGRAMME

On pourrait considérer que le programme de vaccination des adolescents n'est pas équitable pour les enfants de moins de 10 ans puisqu'ils ne sont pas protégés contre la maladie alors qu'ils pourraient l'être. De même, le fait que certains enfants à risque reçoivent le vaccin et que les autres en soient privés peut être considéré comme discriminatoire.

10 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Dans le présent rapport les noms commerciaux des vaccins sont utilisés exclusivement au but de simplifier la compréhension des résultats des études mentionnées et ne comporte aucune connotation de publicité.

Vaccination des nourrissons

Si la durée de la protection est plus courte chez les nourrissons que chez les adolescents, un tel changement pourrait s'avérer nocif pour les sujets qui seront infectés à l'âge adulte. Par ailleurs, malgré la faible probabilité pour un enfant de contracter l'hépatite B au Québec, on pourrait considérer qu'il n'est pas éthique de ne pas protéger tous les enfants. Cette discussion pourrait évidemment s'appliquer à tous les vaccins efficaces qui ne sont pas défrayés par l'État.

Vaccination deux doses des préadolescents

Puisque la protection est légèrement plus faible avec deux doses, on pourrait considérer que l'éthique impose de donner le calendrier le plus protecteur. Cependant, ce raisonnement ne semble pas approprié puisqu'on pourrait toujours allonger les calendriers de vaccination et augmenter, de plus en plus modestement, la proportion de ceux qui sont protégés. Il est bien accepté de s'en tenir à protéger une proportion « raisonnable » de la population dont l'ampleur variera selon l'efficacité du vaccin et la sévérité de la maladie. Les précédents de la vaccination contre le méningocoque et contre le pneumocoque sont des exemples de décisions raisonnables concernant la proportion de ceux qui doivent être protégés.

11 CONSIDÉRATIONS LÉGALES

Vaccination des nourrissons

Aucune actuellement.

Il pourrait arriver que la vaccination des nourrissons devienne le standard de pratique. Dans ce cas, les parents d'un enfant qui ferait la maladie auraient probablement un recours possible contre le vaccinateur, c'est ce que l'Association canadienne de protection médicale a laissé entendre pour les vaccins contre la varicelle et le pneumocoque qui ne sont pas donnés.

Vaccination deux doses des préadolescents

L'utilisation d'un calendrier non homologué pourrait peut-être être l'objet de contestation légale mais cela semble hautement improbable dans la mesure où l'immunogénicité a été bien démontrée.

12 CONFORMITÉ DU PROGRAMME

Vaccination des nourrissons

La grande majorité des pays, ainsi que quelques provinces canadiennes vaccinent les nourrissons. Le vaccin hexavalent ne sera pas utilisé dans les provinces canadiennes avant quelques années en raison de contrats commerciaux préexistants. Il est par contre utilisé dans certains pays européens.

Vaccination deux doses des préadolescents

Peu de pays vaccinent uniquement les adolescents. La Colombie-Britannique utilise maintenant le calendrier homologué à deux doses adulte chez les enfants de 6^e année. Le Québec serait probablement le premier à utiliser un calendrier à deux doses pédiatriques. Il est possible que d'autres provinces qui vaccinent en 4^e année ou d'autres pays, comme l'Angleterre, qui envisagent de commencer la vaccination universelle des adolescents, suivent éventuellement cet exemple.

13 CONSIDÉRATIONS POLITIQUES

13.1 BÉNÉFICES POLITIQUES POSSIBLES

Vaccination des nourrissons

Certains milieux hospitaliers et les directions de santé publiques régionales appuient cette mesure.

Vaccination deux doses des préadolescents

La mesure peut être perçue comme une gestion bien avisée, allant à l'encontre des intérêts financiers des grandes compagnies : documentation par l'État d'hypothèses moins coûteuses et aussi efficaces d'utilisation des vaccins. Ce scénario optimiste serait d'autant plus probable si le vaccin contre l'hépatite A était introduit simultanément à très faible coût supplémentaire. L'abolition d'une injection sera vue avec bonheur par les enfants et leurs parents, par les CLSC et les écoles.

Cette orientation de privilégier une solution plus économique en dépit d'une légère diminution de la protection a déjà été prise pour le méningocoque. Une telle décision pourrait ajouter à ce premier précédent très utile pour introduire des calendriers légèrement moins protecteurs mais passablement moins coûteux. Le financement d'autres vaccins serait probablement facilité par cette stratégie.

13.2 CONTROVERSES POSSIBLES ET RISQUES POLITIQUES

Les changements au calendrier vaccinal qui entraînent des coûts seront mal reçus par les cliniciens si les autres vaccins en attente ne sont pas introduits.

Vaccination des nourrissons

L'implantation de ce nouveau programme pourrait donner l'impression que l'on s'est trompé en 1994. Il ne devrait pas être trop difficile de démontrer que c'est l'arrivée du vaccin combiné qui constitue une opportunité de changement. L'ajout de trois injections supplémentaires va provoquer du mécontentement de certains parents, vaccinateurs et cliniciens.

Vaccination deux doses des préadolescents

La controverse peut venir de l'utilisation d'un dosage non homologué et de la diminution des taux de protection suivant le produit utilisé. L'utilisation du vaccin conjugué contre le méningocoque à l'âge d'un an n'a pas soulevé de controverse. On peut penser qu'il en serait de même pour la vaccination deux doses contre l'hépatite B dans le contexte de la chute de l'incidence de la maladie et de l'implantation de la vaccination universelle depuis plus de 10 ans.

14 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1 Vaccination des nourrissons

La vaccination universelle des nourrissons contre l'hépatite B est effectuée dans la plupart des pays du monde. Les résultats obtenus pendant les deux dernières décennies ont démontré clairement l'efficacité de la vaccination universelle des nourrissons. Quoique les titres d'anticorps obtenus chez les nourrissons soient plus bas que les titres obtenus chez les adolescents et les adultes, une très bonne protection contre l'hépatite B est assurée pendant plusieurs années après la vaccination.

La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B avec un vaccin monovalent au Québec, zone à basse endémicité, est acceptable du point de vue de l'efficacité, mais peut induire des difficultés opérationnelles et logistiques. Le coût de la vaccination augmenterait pendant une période de 10 ans, soit le temps où on vaccinerait simultanément la cohorte des nourrissons et celle des préadolescents. Il existe aussi le risque que l'acceptation de la vaccination soit moins bonne à cause de l'augmentation du nombre d'injections à donner lors d'une même visite.

Deux vaccins hexavalents (Infanrix-hexa, GlaxoSmithKline et Hexavac, Aventis Pasteur MSD) sont homologués et utilisés depuis 2000 dans plusieurs pays et un d'entre eux a été homologué au Canada en 2004. L'homologation des vaccins hexavalents constitue une opportunité d'introduire la vaccination des nourrissons contre l'hépatite B sans augmenter le nombre d'injections ou diminuer l'efficacité du vaccin.

Voici les recommandations du CIQ :

1.1 La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B devrait être introduite à condition qu'un vaccin hexavalent soit utilisé.

Les points principaux à l'appui de cette recommandation sont les suivants :

- Prévenir les cas d'hépatite B chez des jeunes enfants : selon les informations sur les cas d'hépatite B aiguë déclarés entre 1994 et 2003, la vaccination des nourrissons permettrait de prévenir 1,0-2,6 cas aigus déclarés par année, ce qui correspond à 10-26 cas réels compte-tenu du grand nombre de cas asymptomatiques dans ce groupe d'âge. On préviendrait par le fait même entre 3 et 7 cas de porteurs chroniques par année;
- Faciliter la vaccination des groupes à risque : cela faciliterait considérablement la vaccination des enfants des communautés originaires des zones endémiques dont les parents ont des facteurs de risque tel que mentionné dans la correspondance de plusieurs hôpitaux de Montréal;
- Faciliter l'intervention dans les centres de petite enfance : la prévention faciliterait grandement la gestion de la problématique dans les centres de petite enfance où on identifie un enfant infecté par le VHB;

- Suivre les normes canadiennes : la vaccination des nourrissons à l'occasion de l'introduction du vaccin combiné est recommandée par le CCNI dans le dernier Guide canadien d'immunisation et par le CIQ dans son rapport initial en 1991;
- Suivre les normes internationales : on se conforme aussi aux programmes en vigueur dans la majorité des pays du monde.

1.2 Le programme de dépistage des mères porteuses de l'hépatite B devrait être maintenu.

- L'intervention faite auprès du nouveau-né d'une mère porteuse du VHB (immunoglobulines, dosage plus élevé de vaccin contre l'hépatite B, calendrier de vaccination différent, suivi de la séroconversion, vaccination des contacts) est différente de ce que serait la vaccination de routine des nourrissons. Il n'est donc pas question de l'interrompre. Cette recommandation pourra être révisée lorsque la proportion de femmes porteuses du VHB aura diminué considérablement au Québec.

1.3 La vaccination devrait commencer en même temps que le début de la vaccination primaire de l'enfant plutôt que dès la naissance, sauf dans les cas où la mère est porteuse de l'hépatite B.

- L'instauration de la vaccination dès la naissance constituerait un nouveau programme en milieu hospitalier. Cet effort supplémentaire n'est pas justifié puisque la possibilité de transmission à l'enfant qui n'est pas né de mère HBsAg positive avant l'âge de deux mois est faible. La transmission aux jeunes enfants s'effectue surtout de façon horizontale. Cela se produit quand les enfants ont beaucoup de contacts avec des personnes potentiellement infectées. Si la mère est porteuse du VHB, le programme de dépistage de l'hépatite B chez les femmes enceintes permettra de protéger l'enfant dès la naissance. Il y a donc peu d'avantages à instaurer la vaccination à la naissance de tous les enfants. Cette mesure impliquerait par ailleurs des coûts et des efforts importants. Ceci n'exclut pas que la vaccination peut être donnée à la naissance dans des cas particuliers.

1.4 Deux calendriers sont acceptables pour la vaccination des nourrissons à 2, 4 et 6 mois ou 2, 4 et 12-18 mois.

1.5 Quelques études seraient souhaitables pour :

- Vérifier la durée de la protection, notamment en mesurant la persistance de la réponse immunitaire après quelques années. Cela permettrait de comparer l'évolution de la protection chez les nourrissons avec celle des cohortes vaccinées en 4^e année et suivies pendant 15 ans (« bridging study »);
- Poursuivre l'étude débutée en 1996 et financée par le MSSS qui mesure sur une période de 15 ans la durée de la protection conférée par le vaccin Recombivax aux enfants vaccinés en 4^e année. La poursuite de cette étude est justifiée en vertu de ses objectifs spécifiques. Elle est également nécessaire tel que précisé ci-haut pour

mieux apprécier la durée de la protection conférée par la vaccination des nourrissons;

- Documenter les attitudes du public et des vaccinateurs envers la présence de 6 antigènes dans le même vaccin, notamment sur la crainte de «l'épuisement» du système immunitaire. Alternativement, documenter l'impact de l'introduction d'injections supplémentaires si le vaccin monovalent est utilisé.

2 Vaccination des préadolescents avec deux doses de vaccin

La vaccination avec trois doses de vaccin contre l'hépatite B assure une très bonne protection. Il est cependant possible d'améliorer l'efficacité du programme. L'utilisation d'un calendrier à deux doses plutôt que trois doses pédiatriques du vaccin contre l'hépatite B permettrait de diminuer le nombre d'injections que doivent recevoir les enfants. Elle permettrait aussi de réduire sensiblement le travail des infirmières de CLSC, les coûts d'administration du vaccin et la perturbation du milieu scolaire. Un calendrier avec deux doses adultes de Recombivax 10 µg est approuvé au Canada pour les jeunes de 11-15 ans. Une étude a été réalisée au Québec avec deux doses pédiatriques de Recombivax 2,5 µg et de Twinrix Junior 10 µg. On a constaté l'atteinte de taux de séroprotection très élevés mais légèrement inférieurs à ceux qui sont observés avec le calendrier à trois doses.

Voici les recommandations du CIQ :

- 2.1 Utiliser un calendrier avec deux doses pédiatriques : Un calendrier avec deux doses pédiatriques de Recombivax 2,5 µg ou Twinrix Junior 10 µg devrait être utilisé chez les préadolescents de 8-10 ans. Il est sans doute possible d'utiliser également le dosage pédiatrique de Engérix B 10 µg avec un calendrier à deux doses mais il n'y a pas de données disponibles pour ce vaccin. Il est préférable d'utiliser le calendrier à deux doses de Twinrix Junior car les titres d'anticorps obtenus avec deux doses de ce vaccin sont plus élevés que ceux obtenus avec deux doses de Recombivax 2,5 µg et il protège également contre l'hépatite A.

Plusieurs raisons justifient cette recommandation :

- Contexte épidémiologique favorable : la vaccination universelle ayant commencé en 1994, on constate que la circulation du virus a diminué considérablement dans les groupes vaccinés au point où on n'observe pratiquement aucun cas dans ces cohortes, même chez ceux qui ont refusé la vaccination. La probabilité d'un contact infectant avec un porteur est maintenant très faible pour les nouvelles cohortes qui seront vaccinées en 4^e année. Même si le taux de protection conféré par le vaccin passe de 99 % à 95 %, on ne prévoit donc pas de cas supplémentaire;
- Vérification de la protection : on prévoit un « filet de sécurité » pour ceux qui vont travailler dans des endroits où il y a un risque accru de contracter l'hépatite B (travailleurs de la santé) dans la mesure où on doit de toute façon vérifier s'ils sont bien protégés, quel que soit le nombre de doses qu'ils ont reçu;

- Niveau d'efficacité vaccinale jugé satisfaisant : Pour l'hépatite B, les calendriers homologués actuellement pour les adultes produisent des taux de séroprotection de l'ordre de 95 % ou moins. On obtient avec un calendrier à deux doses les mêmes résultats chez les préadolescents. Ceci confirme que la deuxième dose donnée à un mois d'intervalle après la première dose n'a qu'une utilité marginale et que deux doses administrées à un intervalle de 6 mois sont hautement immunogènes;
- Non-vulnérabilité d'une partie des non-répondants : plusieurs des sujets qui n'atteignent pas le seuil considéré protecteur sont néanmoins protégés par une immunité cellulaire qui est présente même en l'absence d'anticorps détectables. Ceci est démontré notamment par le fait qu'ils développent une réponse anamnétique lorsqu'ils reçoivent une dose de rappel. Il y a donc en réalité moins de 5 % des enfants qui ne sont pas protégés par un calendrier à deux doses;
- Acceptation accrue du vaccin : il est vraisemblable que l'utilisation d'un calendrier à deux doses diminue le pourcentage de ceux qui refusent la vaccination avec trois doses, surtout si on introduit la vaccination contre l'hépatite A simultanément. Le nombre de jeunes protégés dans le cadre du programme pourrait être alors encore plus élevé qu'il ne l'est actuellement;
- *Protection concomitante contre l'hépatite A* : l'utilisation de deux doses du vaccin combiné contre l'hépatite A et B permettrait d'offrir la vaccination contre l'hépatite A sans augmenter le nombre d'injections ni les frais d'administration. Cela constituerait un bénéfice concret allant bien au-delà d'une légère perte de protection contre l'hépatite B. Ce point fera l'objet du rapport sur la prévention de l'hépatite A au Québec.

2.2 Quelques études seraient souhaitables pour mieux documenter les implications d'un tel changement :

- Documenter la persistance de l'immunité avec un calendrier à 2 doses : on pense que la durée de la protection avec deux doses de vaccin contre l'hépatite B sera comparable à celle qui est conférée par un calendrier à trois doses dans la mesure où les taux de séroprotection sont équivalents et que les titres moyens d'anticorps sont aussi élevés qu'après trois doses. Même si le consensus scientifique actuel est qu'un individu qui a atteint le seuil protecteur est protégé à vie, certains émettent l'hypothèse que la mémoire immunitaire ne serait pas aussi forte après deux doses de vaccin qu'après trois doses. Il serait donc souhaitable de documenter la durée de protection en suivant la cohorte des jeunes impliqués dans l'essai clinique effectué en 2000 avec 2 doses de vaccins contre l'hépatite B. L'évolution de leur immunité devrait être comparée à celle des jeunes vaccinés avec trois doses en 1995-1997 et suivis dans l'étude hépatite B long terme (« bridging study »);
- Comparer les bénéfices et les coûts marginaux de différents programmes comportant 2 doses de différents vaccins à différents dosages en réalisant une étude économique;

- Poursuivre l'étude débutée en 1996 et financée par le MSSS qui mesure sur une période de 15 ans la durée de la protection conférée par le vaccin Recombivax aux enfants vaccinés en 4^e année. La poursuite de cette étude est justifiée en vertu de ses objectifs spécifiques. Elle est également nécessaire tel que précisé ci-haut pour mieux apprécier la durée de la protection conférée par la vaccination avec un calendrier à deux doses;
- Connaître l'attitude de la population et des vaccinateurs : l'utilisation d'un calendrier produisant un taux de protection légèrement inférieur au taux maximal s'oppose à la notion qu'il est toujours préférable d'offrir l'intervention qui assure le meilleur résultat. Il serait utile de documenter la réaction de la population et des vaccinateurs;
- Connaître les pratiques professionnelles de surveillance de la protection vaccinale contre l'hépatite B chez les jeunes vaccinés à l'école et qui se dirigent vers un travail susceptible de les mettre en contact avec le VHB : cette démarche vise à s'assurer que les travailleurs à risque sont protégés adéquatement. Elle est d'autant plus importante que la proportion d'échec primaire est plus élevée;
- Documenter la persistance de la diminution de l'incidence de l'hépatite B : une surveillance épidémiologique étroite devra être maintenue pour vérifier si la vaccination continue à emporter les bénéfices souhaités et identifier si des échecs vaccinaux parviennent. Certaines variables spécifiques aux hépatites virales doivent être ajoutées dans le registre MADO afin d'améliorer la surveillance épidémiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Erickson L, De Wals P. Questions et critères d'évaluation des programmes d'immunisation existants et potentiels, 2002.
2. Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell D, and Bennett's, ed. Principles and practice of infectious diseases. Fifth ed: Churchill Livingstone, 2000.
3. CCNI, ed. Guide canadien d'immunisation. Sixième ed. Ottawa, Ontario: Association médicale canadienne, 2002.
4. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs* 2003;**63**(10):1021-51.
5. Audet AM, Delage G, Remis RS. Screening for HBsAg in pregnant women: a cost analysis of the universal screening policy in the province of Quebec. *Canadian Journal of Public Health* 1991;**82**:191-195.
6. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:992-1000.
7. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;**23**(1):39-46.
8. Mele A. Progress in prevention and control of hepatitis B: a congress reviewing the first ten years since the introduction of mass vaccination in Italy. *J Med Virol* 2002;**67**(3):432.
9. Comité, provincial, Des Jarlais DC, et al. Prévention et contrôle des infections dans les centres de la petite enfance - Guide d'intervention. Québec: Direction générale de la santé publique, MSSS, 1998: 435.
10. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Current topics in hepatitis B. *J Infect* 2000;**41**:130-136.
11. Coates T, Wilson R, Patrick G, André F, Watson V. Hepatitis B vaccines: Assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001;**23**(3):392-403.
12. Van Damme P, Vellinga A. Epidemiology of hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastro-Enterol Belgica* 1998;**LXI**:175-182.
13. Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine* 2001;**19**:1026-1037.
14. Williams A. Reduction in the hepatitis B related burden of disease--measuring the success of universal immunisation programs. *Commun Dis Intell* 2002;**26**(3):458-60.
15. Anonymous. Hepatitis B in Canada the case for universal vaccination. *Canadian Medical Association Journal* 1992;**146**(1):25-28.
16. Zhang J, Zou S, Giulivi A. Epidemiology of hepatitis B in Canada. *Can J Infect Dis* 2001;**12**(6):345-350.
17. Felt BT, Mollen E, Diaz S, et al. Behavioral interventions reduce infant distress at immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;**154**:719-724.
18. Spelberg B, Edwards JEJ. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *CID* 2001;**32**:76-102.

19. Parent R, Alary M, Venne S, Dupont M, (ITS) Ccslits. Analyse des cas d'infection génitale à *chlamydia trachomatis*, de gonorrhée, d'hépatite B et de syphilis déclarés au Québec par année civile - 1997-2001. Québec: Centre québécois de coordination sur le sida du ministère de la Santé et des Services sociaux, 2002: 144.
20. Dawar M, Dobson S, Kallos A, LaJeunesse C, Weatherill S, Daly P. Measuring hepatitis B uptake in a new universal infant program. *Can J Public Health* 2002;**93**(4):281-284.
21. Krahm M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? *Med Decision Making* 1993;**13**(1):4-20.
22. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR* 2003;**52**(36):868-70.
23. Minuk GY, Uhanova J. Chronic hepatitis B infection in Canada. *Can J Infect Dis* 2001;**12**(6):351-356.
24. Roy E, Haley N, Lemire N, Boivin J-F, Leclerc P, Vincelette J. Hepatitis B virus infection among street youths in Montreal. *CMAJ* 1999;**161**(6):689-693.
25. FDA. Adefovir Dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B. Advisory Committee Briefing Document, 2002.
26. Dando T, Plosker G. Adefovir Dipivoxil: A Review of its Use in Chronic Hepatitis B. *Drugs* 2003;**63**(20):2215-2234.
27. Tessier G, Villeneuve E, Villeneuve JP. Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal. *Can J Gastroenterol* 2002;**16**(10):672-6.
28. ElSaadany S, Gully P, Giulivi A. Hepatitis A, B, and C in Canada. *Can J Public Health* 2002;**93**(6):435-438.
29. Van Damme P, Tormans G, Beutels P, Van Doorslaer E. Hepatitis B prevention in Europe: a preliminary economic evaluation. *Vaccine* 1995;**13**(Suppl 1):S54-S57.
30. Holliday SM, Faulds D. Hepatitis B Vaccine - A Pharmacoeconomic Evaluation of its Use in the Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Pharmacoeconomics* 1994;**5**(2):141-171.
31. Margolis HS, Schatz GC, Kane MA. Development of recommendations for control of hepatitis B virus infections: the role of cost analysis. *Vaccine* 1990;**8**(March):81-85.
32. Wiebe T, Fergusson P, Horne D, et al. Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada: Comparing alternative strategies. *Med Decision Making* 1997;**17**(4):472-482.
33. sociaux Mdlseds. Protocole d'immunisation du Québec. Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2004.
34. Greenberg DP, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;**42**(2):93-9.
35. The, European, Agency, et al. Summary of product characteristics - Infanrix Hexa, 2003: 12.
36. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003;**10**(1):1-6.

37. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001;**19**(25-26):3331-46.
38. Leroux-Roels G, Van Hecke E, Michiels W, Voet P, Hauser P, Pêtre J. Correlation between *in vivo* humoral and *in vitro* cellular immune responses following immunization with hepatitis B surface antigen (HBsAg) vaccines. *Vaccine* 1994;**12**(9):812-818.
39. Duval B, Gîlca V, Boulianne N, et al. Comparative long-term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after 5 years in a low endemicity country. *Ped Infect Dis J* (in press; to be published in March 2005) 2004.
40. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**(7):650-5.
41. Duval B, Boulianne N, De Serres G, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine* 2000;**18**:1467-1472.
42. Heijntink RA, van Bergen P, Paulij WP, de Man RA, Osterhaus ADME. Anti-HBs characteristics after hepatitis B immunisation with plasma-derived and recombinant DNA-derived vaccines. *Vaccine* 2000;**18**:1531-1538.
43. Piroth L, Grappin M, Buisson M, Duong M, Portier H, Chavanet P. Hepatitis B virus seroconversion in HIV-HBV coinfecting patients treated with highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2000;**23**(4):356-357.
44. Gilmore A, Jones G, Barker M, Soltanpoor N, Stuart JM. Meningococcal disease at the University of Southampton: outbreak investigation. *Epidemiol Infect* 1999;**123**:185-192.
45. Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002;**20**:2579-2584.
46. Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccine. *Vaccine* 2000;**18**:1074-1080.
47. Yerushalmi B, Raz R, Blondheim O, Shumov E, Koren R, Dagan R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigen in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**(6):587-592.
48. Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK, et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**(7):590-596.
49. Goldfarb J, Baley J, Vanderbrug Medendorp S, et al. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of engerix-B hepatitis B vaccine in neonates. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1994;**13**(1):18-22.
50. Keyserling HL, West DJ, Hesley TM, Bosley C, Wiens BL, Calandra GB. Antibody responses of healthy infants to a recombinant hepatitis B vaccine administered at two, four, and twelve or fifteen months of age. *J Pediatr* 1994;**125**(1):67-69.
51. Liese JG, Stojanov S, Berut F, et al. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP~T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine* 2002;**20**:448-454.

52. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**(9):854-859.
53. Santos JI, Martin A, De Leon T, et al. DTPw-HB and Hib primary and booster vaccination: combined versus separate administration to Latin American children. *Vaccine* 2002;**20**:1887-1893.
54. Zepp F, Schuind A, Meyer C, Sanger R, Kaufhold A, Willems P. Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given along with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants. *Pediatrics* 2002;**109**(4):<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e58>.
55. Gylca R, Gylca V, Benes O, et al. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. *Vaccine* 2001;**19**:825-833.
56. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, et al. Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**(12):1135-1140.
57. Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Immunogenicity and safety of an new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**(12):1119-1127.
58. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Howe BJ, Ward JI. Safety and immunogenicity of a combination diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**(8):769-776.
59. Kaplan KM, Rusche SA, Lakkis HD, et al. Post-licensure comparative study of unusual high-pitched crying and prolonged crying following COMVAX™ and placebo versus PedvaxHIB™ and RECOMBIVAX HB™ in healthy infants. *Vaccine* 2002;**21**:181-187.
60. Nolan T, Hogg G, Darcy M-A, Skeljo M, Carlin J, Boslego J. A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity. *Vaccine* 2001;**19**:2127-2137.
61. Greenberg DP. Considerations for hepatitis B as part of a combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**(11):S34-S39.
62. Schmitt HJ, Knuff M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000;**137**(3):304-312.
63. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr* 2002;**161**(11):581-7.

64. Curran MP, Goa KL. DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa). *Drugs* 2003;**63**(7):673-82; discussion 683-4.
65. Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, et al. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine* 2004;**22**(11-12):1343-57.
66. Goldfarb J, Vanderbrug Medendorp S, Nagamori K, Buscarino C, Krause D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10-ug dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**(9):7686-171.
67. Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC, et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics* 1999;**103**(6):1243-1247.
68. Schiff GM, Sherwood JR, Zeldis JB, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adolesc Health* 1995;**16**:12-17.
69. Leroux-Roels G, Abraham B, Fourneau M, De Clercq N, Safary A. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents. *Vaccine* 2001;**19**:937-942.
70. Poovorawan Y, Pongpunlert W, Theamboonlers A, et al. Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20ug and 10ug doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;**24**(21):255-259.
71. Manyike PT, Aspinall S, Summers RS. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in urban black children from Ga-Rankuwa, Bophuthatswana, South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**(9):726-730.
72. Frey S, Dagan R, Ashur Y, et al. Interference of antibody production to hepatitis B surface antigen in a combination hepatitis A/hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1999;**180**:2018-2022.
73. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001;**107**(4):626-631.
74. 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.
75. Van Herck K, Van Damme P, Collard F, Thoelen S. Two-dose combined vaccination against hepatitis A and B in healthy subjects aged 11-18 years. *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**:1236-1240.
76. Lee S-D, Chan C-Y, Yu M-I, et al. A two dose combined hepatitis A and B vaccine in Chinese youngsters. *J Med Virol* 1999;**59**:1-4.
77. Duval B, Boulianne N, De Serres G, 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.

78. Heron LG, Chant KG, Jalaludin BB. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine* 2002;**20**:3472-3476.
79. Wilson JN, Nokes DJ. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999;**17**:2667-2673.
80. Andre FE, Zuckerman AJ. Protective efficacy of hepatitis B vaccines in Neonates. *Journal of Medical Virology* 1994;**44**:144-151.
81. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine* 2002;**20**:3739-3743.
82. Young BW, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepat* 2003;**10**(1):23-30.
83. Al-Faleh FZ, Al-Jeffri M, Ramia S, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. *J Infect* 1999;**38**(3):167-70.
84. Lin Y-C, Chang M-H, Ni Y-H, Hsu H-Y, Chen D-S. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003;**187**:134-138.
85. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 1988;**24**:377-384.
86. Berlioz-Arthaud A, Perolat P, Buisson Y. 10 year assessment of infant hepatitis B vaccination program, in the Loyalty Islands (New Caledonia). *Vaccine* 2003;**21**(21-22):2737-42.
87. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003;**22**(2):157-163.
88. Lieming D, Mintai Z, Yinfu W, Shaochun Z, Weiqin K, Smego RAJ. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;**17**(September):475-479.
89. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chen JM, Chang MH. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine* 1995;**13**(17):1685-1689.
90. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Upik Eskimo population - Results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997;**175**(March):674-677.
91. Da Villa G, Sepe A. Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness. *Vaccine* 1999;**17**:1734-1738.
92. Lin HH, Wang LY, Hu CT, et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 2003;**69**(4):471-4.
93. Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. *J Med Virol* 2002;**67**(3):444-6.
94. Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins, 16-17 décembre 2002. *Re/épidémiol hebdo* 2003;**78**(4):17-20.

95. Lessons from the French hepatitis B vaccination campaign. Baltimore, MA: London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2000: 52.
96. Anonymous. Thimerosal in Vaccines: A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR* 1999;**48**(26):563-565.
97. CCNI. Déclaration sur le thimérosal. *RMTC* 2003;**29**(DCC-1):1-12.
98. FDA licensure of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, hepatitis B (recombinant), and poliovirus vaccine combined, (PEDIARIX™) for use in infants. *MMWR* 2003;**52**(10):203-4.
99. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001;**19**:2280-2285.
100. MSSS. Prévention et contrôle des infections dans les centres de la petite enfance. Québec: Les Publications du Québec, 2002.
101. CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;**40**(RR-13):1-19.
102. Jarvis B, Figgitt DP. Combined two-dose hepatitis A and B vaccine (AmBirix). *Drugs* 2003;**63**(2):207-13.
103. Duval B, Scheifele D. How to increase by 40% the number of pediatric doses recovered from multidose vials of hepatitis B vaccines. *Ped Infect Dis J* 1999;**18**(6):560-561.
104. Guay M, Clouâtre A-M, Blackburn M, et al. Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren. *Can J Public Health* 2003;**94**(1):64-67.
105. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002;**20**(1):1-7.
106. Levaux HP, Schonfeld WH, Pellissier JM, Cassidy WM, Sheriff SK, Fitzsimon C. Economic evaluation of a 2-dose hepatitis B vaccination regimen for adolescents. *Pediatrics* 2001;**108**(2):317-325.
107. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: A global review of recent studies (1994-2000). *Health Economics* 2001;**10**:751-774.
108. Williams JR, Nokes DJ, Anderson RM. Targeted hepatitis B vaccination - a cost effective immunisation strategy for the UK? *J Epidemiol Community Health* 1996;**50**:667-673.
109. Krahn M, Guasparini R, Sherman M, Detsky AS. Costs and Cost-Effectiveness of a Universal, School-Based Hepatitis B Vaccination Program. *Am J Publ Health* 1998;**88**(11):1638-1644.
110. Beutels P. Economic evaluations applied to HB vaccination: general observations. *Vaccine* 1998;**16**:S84-S92.
111. Miller MA, McCann L. Policy analysis of the use of hepatitis B, *haemophilus influenzae* type B-, *streptococcus pneumoniae*-conjugate and rotavirus vaccines in national immunization schedules. *Health Economics* 2000;**9**:19-35.
112. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of Hepatitis B Virus Transmission by Immunization. *JAMA* 1995;**274**(15):1201-1208.

113. Zurn P, Danthine J-P. Évaluation économique de différentes stratégies de vaccination contre l'hépatite B en Suisse. *Soz - Präventivmed* 1998;**43**(Suppl. 1):S134-S137.
114. Boulianne N. Couverture vaccinale contre l'hépatite B des élèves de 4e année; année scolaire 1998-1999, province de Québec. Québec: Direction de la santé publique du Québec, 1999:5.

