

La Vaccination contre l'hépatite B



Les Agents des Hépatites Virales-2023

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Famille	Picorna	Hepadna	Flavi	Satellit	Hepe
Génome	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ss RNA
Diamètre (nm)	27	42	55-65	30-36	32-34
Enveloppe	-	+	+	+	-
Transmission	Enter.	Parent.	Parent.	Parent.	Enter.
Chronicité	Non	Oui	Oui	Oui	Non (?)
CHC	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Vaccin	Oui	Oui	Non	?	Non

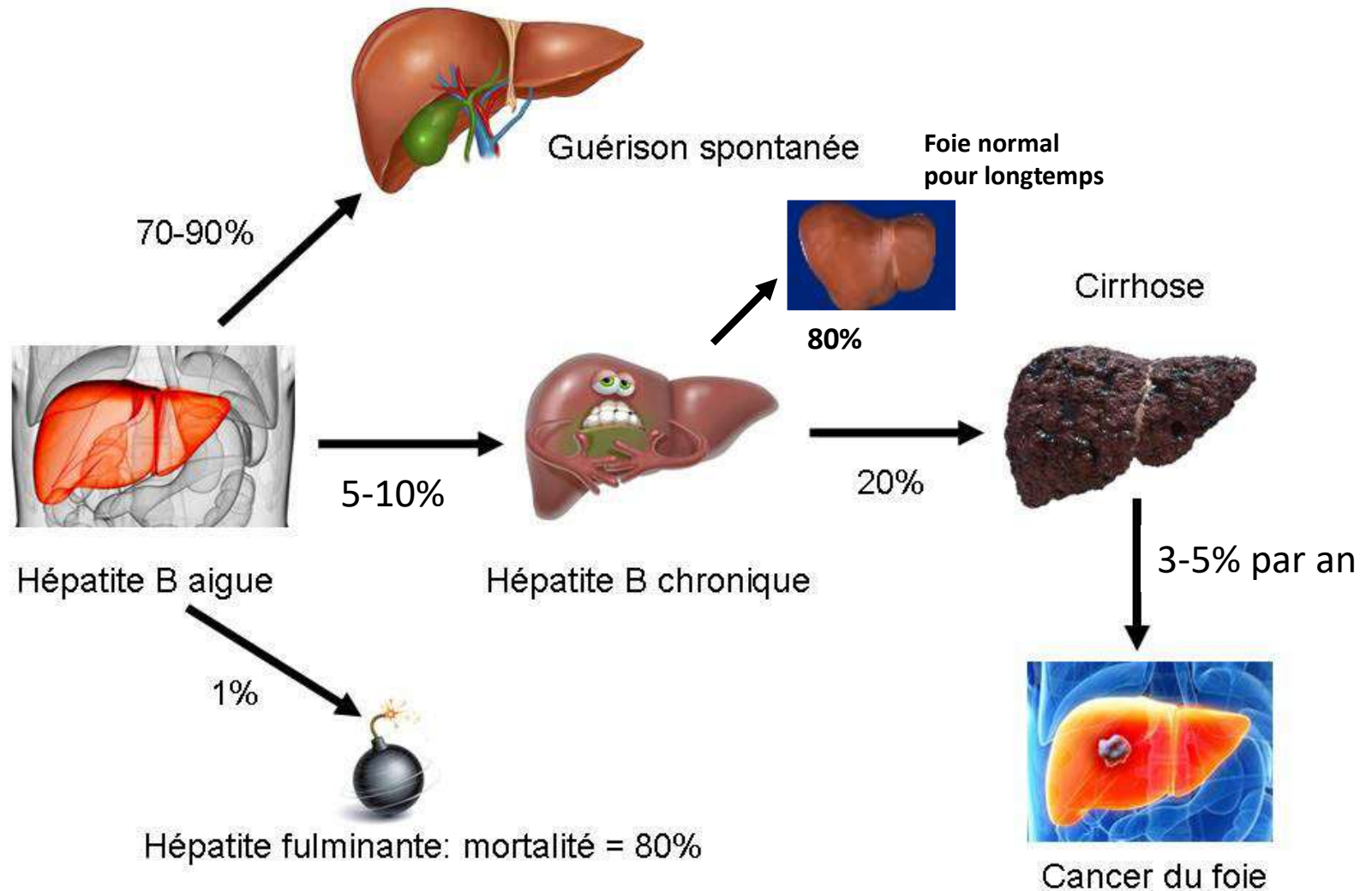
Pourquoi les infections par le VHB sont importants

- Très haute infectieusité
- Plusieurs routes de transmission
- Infection sub-clinique
- Chronicité, complications
- Economique et impact santé publique
- Therapies ???
- Programme d'immunisation insuffisants

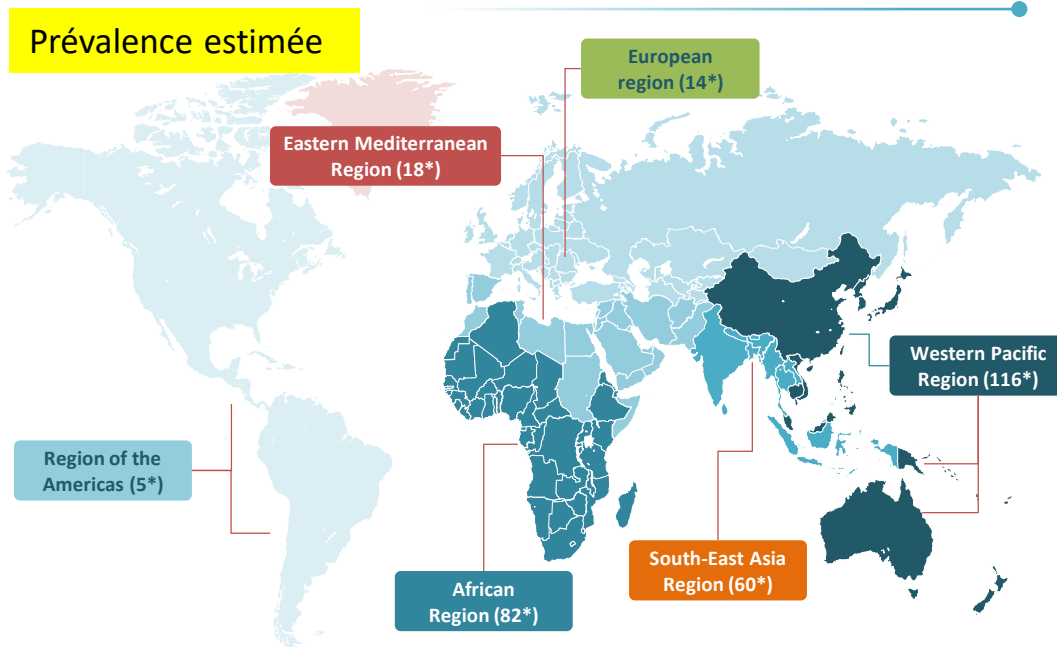
Hépatite B: Principaux repères-1

- L'hépatite B est une infection virale qui s'attaque au foie potentiellement mortelle causée par le virus de l'hépatite B (VHB)
- Le VHB peut entraîner aussi bien une affection aiguë que chronique, peut provoquer des **infections chroniques** et entraîne un risque important de décès par **cirrhose** ou **cancer du foie** pour les personnes exposées

Evolution des infections par le VHB



L'épidémiologie de l'hépatite B



En 2019,
296 million personnes
 avec CHB



30.4 million personnes
 diagnostiqués (~ 10%)



6.6 million personnes
 traités (~ 22%)



*Estimated number of persons living with Hepatitis B Virus (millions); color gradient of the regions specify prevalence in increasing order | CHB = Chronic Hepatitis B
 Hepatitis B Fact sheet. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Accessed on August 31, 2021
 Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Accessed September 10, 2021

Hépatite B: Principaux repères-2

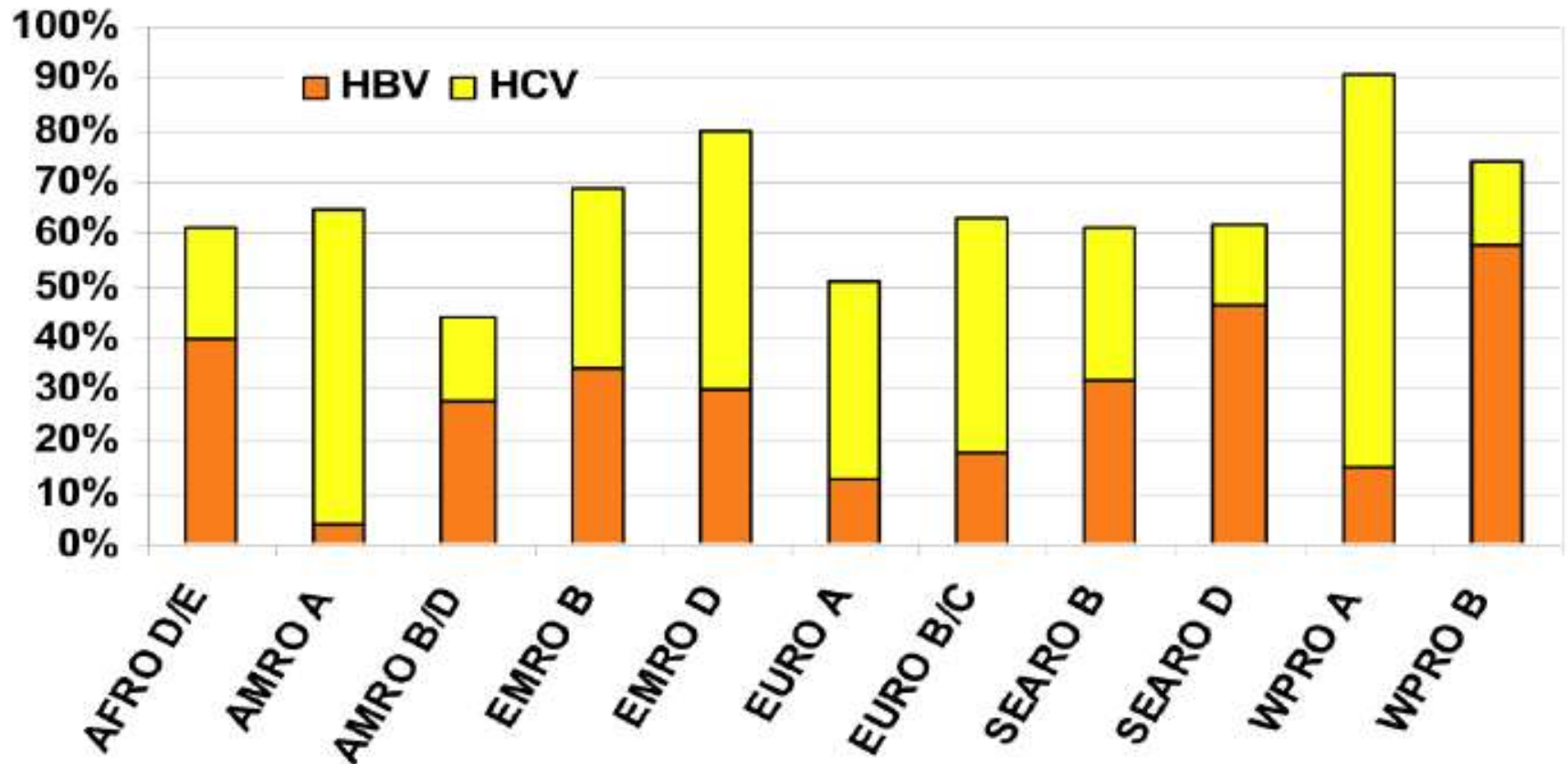
- L'OMS estime que **296 millions de personnes vivaient avec une hépatite B chronique** en 2019 et dénombre **1,5 million de nouvelles infections** chaque année.
- En 2019, l'hépatite B a provoqué environ **820 000 décès**, principalement par cirrhose ou par carcinome hépatocellulaire (c'est-à-dire par un cancer primitif du foie): >132.000 aigue, > 700.000 par cirrhose ou CHC

Plus de 90 millions d'Africains infectés par l'hépatite B ou C (OMS,2021)

- Plus de 8 % de la population totale de 19 pays est infectée par le virus de l'hépatite B, pendant que la prévalence de l'hépatite C est supérieure à 1 % dans 18 pays
- En 2020, la Région africaine représentait **26 % de la charge mondiale de morbidité due aux hépatites B et C**, avec 125.000 décès associés.
- Environ **70 % des cas d'hépatite B** dans le monde sont concentrés en Afrique.
- Actuellement, 33 pays enregistrent une prévalence de l'hépatite B supérieure à 1 % chez les enfants de moins de 5 ans, une légère amélioration par rapport aux 40 pays recensés en 2019.

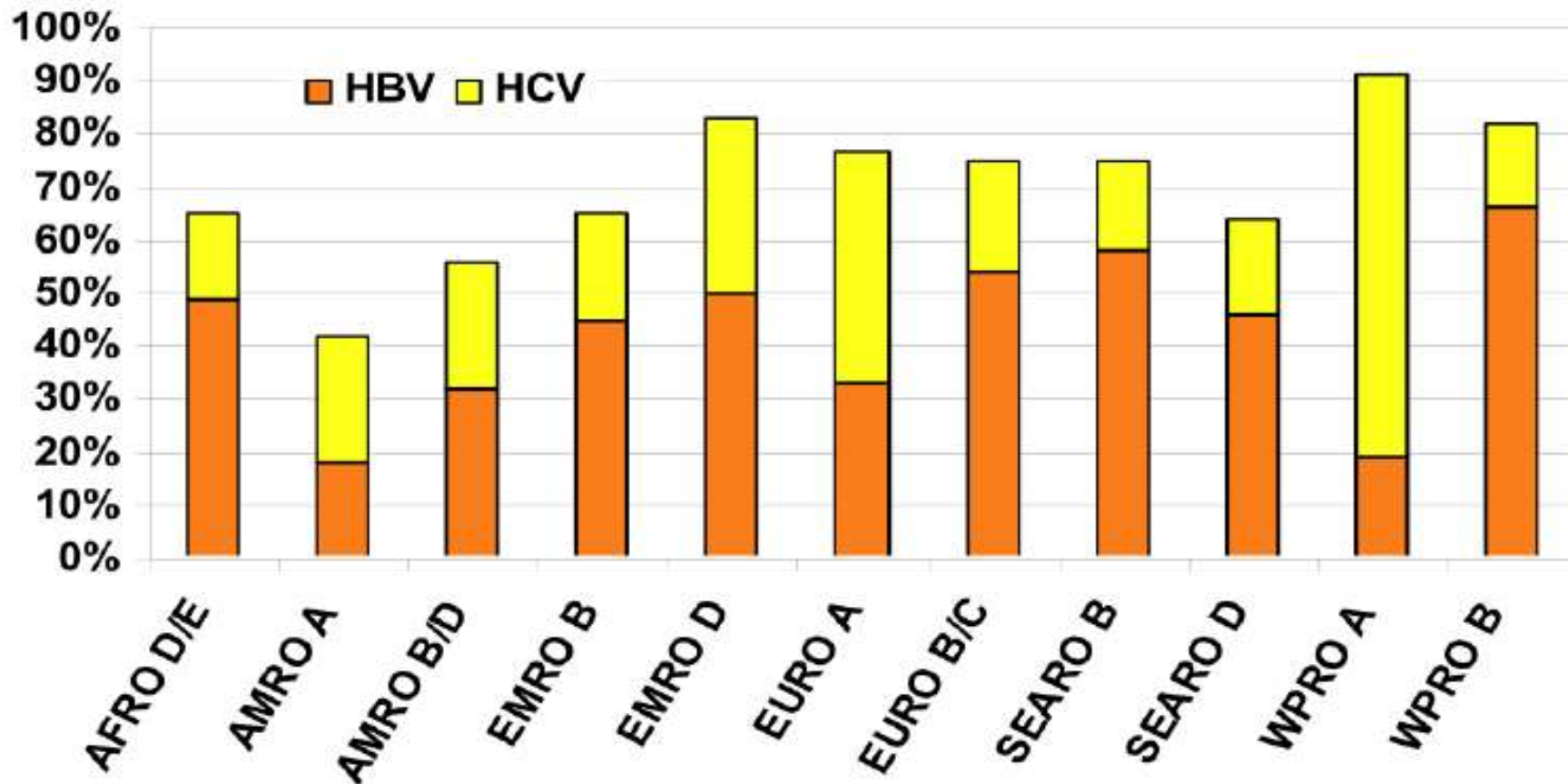
Virus responsables des cas de cirrhoses dans différents regions de l'OMS

30% des cas de cirrhoses liés au VHB



Virus responsables des cas de CHC dans différents regions de l'OMS

53% des CHC liés au VHB



Evolution des infections par le VHB

Incubation 6 sem. à 6 mois

Contage

Hépatite aiguë

70 % asymptomatique
30 % symptomatique
1 % fulminante -> Transp. Hép.

90–95 %

5–10 %

5 à 10% des adultes
90 à 95 % des enfants

Guérison

Ag HBs –
Anti-HBs +
Anti-HBc +

Infection chronique

Ag HBs +

70 %

30 %

ALAT ++

Hépatite chronique

Portage sain

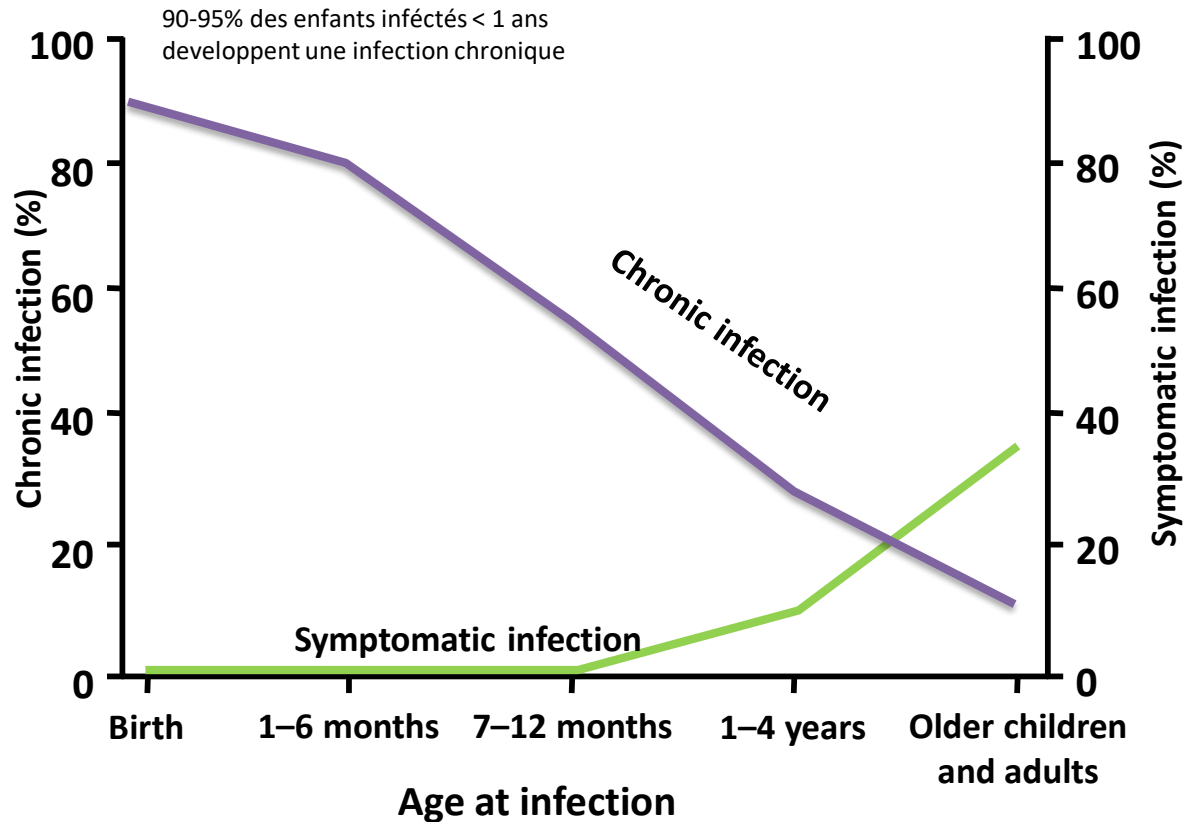
20 %

CHC

20 % (3–5 %/an)

Cirrhose

Passage à la chronicité selon l'âge à la contamination

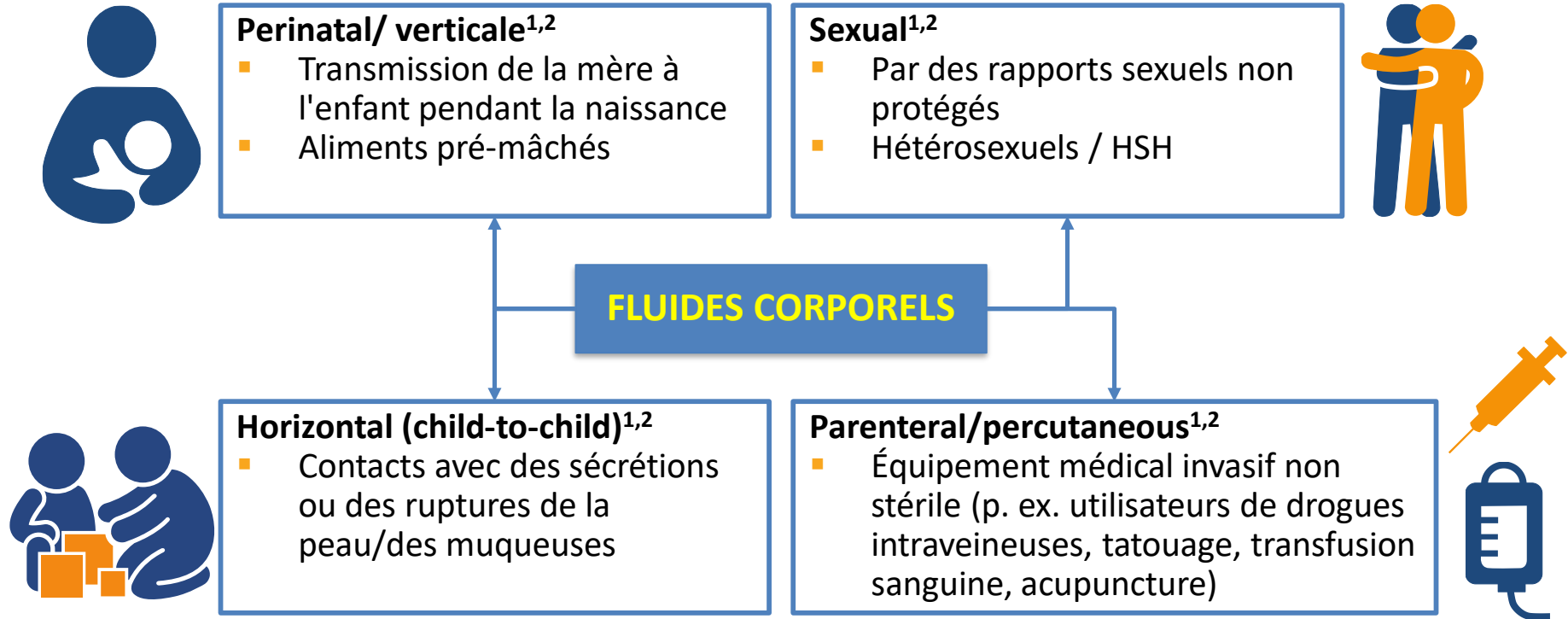


5-10% des adultes developpent
une infection chronique

Passage à la chronicité selon l'âge à la contamination

- Chez l'adulte, une infection par le VHB débouche sur une hépatite chronique dans moins de **5-10 % des cas**, tandis que, chez les nourrissons et les jeunes enfants, elle provoque l'apparition d'une forme chronique de la maladie dans environ **90-95 % des cas**.
- Il ressort de ce constat qu'il faut renforcer la vaccination des nourrissons et des enfants et en faire une priorité.

Le VHB se transmet principalement par contact avec du sang ou d'autres fluides corporels contaminés



La source de l'infection par le VHB reste non identifiée dans ~35% des cas

MSM = men who have sex with men

COMMENT ATTRAPE-T-ON L'HÉPATITE B ?

- **VHB est très contagieux : dix fois plus** que celui de l'hépatite C et **cent fois plus** que celui du VIH/sida.
- Cette caractéristique s'explique en partie par le fait que le VHB peut survivre pendant une semaine à l'air libre, à l'extérieur du corps (donc sur les objets). Au cours de cette période, il peut encore provoquer une infection s'il pénètre dans l'organisme d'une personne non protégée par le vaccin.
- De plus, il est résistant à l'alcool.

Concentration du virus de l'hépatite B dans les fluides corporels

Concentrations élevées de VHB	Concentrations faibles de VHB	Pas de transmission du VHB
Sang	Sperme	Larmes
Fluides séreux	Liquide vaginal	Sueur
Exsudats de plaie	Salive	Urine
		Selle
		Noyaux de gouttelettes
		Lait maternel

VHB se transmet par:

- par la mère à l'enfant lors de la naissance et de l'accouchement,
- par contact avec du sang ou d'autres liquides biologiques dans le cadre de relations sexuelles avec un partenaire infecté, d'injections à risque ou d'une exposition à des instruments tranchants ou piquants.

Une personne non vaccinée peut être contaminée par-1

- **Le partage de matériel qui a été en contact avec le sang de la personne infectée:** objets de toilette (brosse à dents, rasoir, ciseaux, coupe-ongles, pince à épiler, etc.), bijoux transperçants (piercing, boucle d'oreille), mais aussi matériel utilisé lors d'injection ou d'inhalation de drogue : aiguille, seringue, coton, cuillère, paille, etc. le contact direct avec le sang d'une personne infectée.
- **Un tatouage, un piercing ou une séance d'acupuncture,** s'ils sont réalisés sans respecter les règles d'hygiène indispensables (matériel à usage unique ou stérilisé selon les normes en vigueur).

Une personne non vaccinée peut être contaminée par-2

- Il n'y a **actuellement plus de risque de transmission de l'hépatite B par transfusion sanguine** mais les professionnels de santé ont un risque de contamination plus élevé (aiguilles, seringues, intervention chirurgicale, dentisterie, etc.)
- **L'accouchement ou l'allaitement**, lorsque la mère souffre d'hépatite B. Une relation sexuelle (vaginale, anale ou buccogénitale) non protégée avec une personne infectée. En tout début d'infection par l'hépatite B, le virus est présent également dans la salive. Il existe alors un risque de transmission lors d'un baiser profond.

Une personne non vaccinée peut être contaminée par-3

- Dans les zones de forte endémie, l'hépatite B se propage le plus souvent **de la mère à l'enfant lors de la naissance** (transmission périnatale) ou **selon un mode de transmission horizontal** (exposition à du sang infecté), notamment entre un enfant infecté et un enfant non contaminé, pendant les 5 premières années de vie.

Une personne non vaccinée peut être contaminée par-4

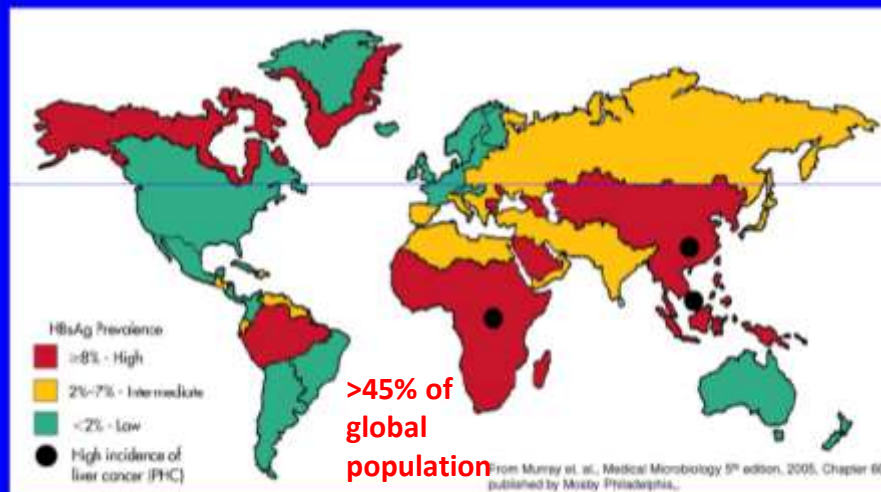
- Il n'y a pas de transmission du virus de l'hépatite B par l'eau, ni par les aliments, le partage des couverts ou encore l'utilisation de toilettes communes
- Les contacts physiques (poignées de main, bises, massages, etc.) ne transmettent pas le virus de l'hépatite B

Les groupes à risque pour VHB

- Immigrants / réfugiés des zones d'endémi
- Contacts familiaux / partenaires sexuels des personnes atteintes du VHB chronique
- Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Hétérosexuels avec plusieurs partenaires sexuels
- Personnes diagnostiquées avec une MST
- Les personnes qui échangent des relations sexuelles contre de l'argent ou pour survivre
- Utilisateurs de drogues injectables
- Détenus des établissements correctionnels de longue durée
- Personnes sous dialyse
- Travailleurs de la santé

Un problème de santé publique mondiale inégalement réparti

As many as 140 million people will die from HCC or cirrhosis due to HBV without intervention



12% of global population

43% of Global Population

Les m
égalei

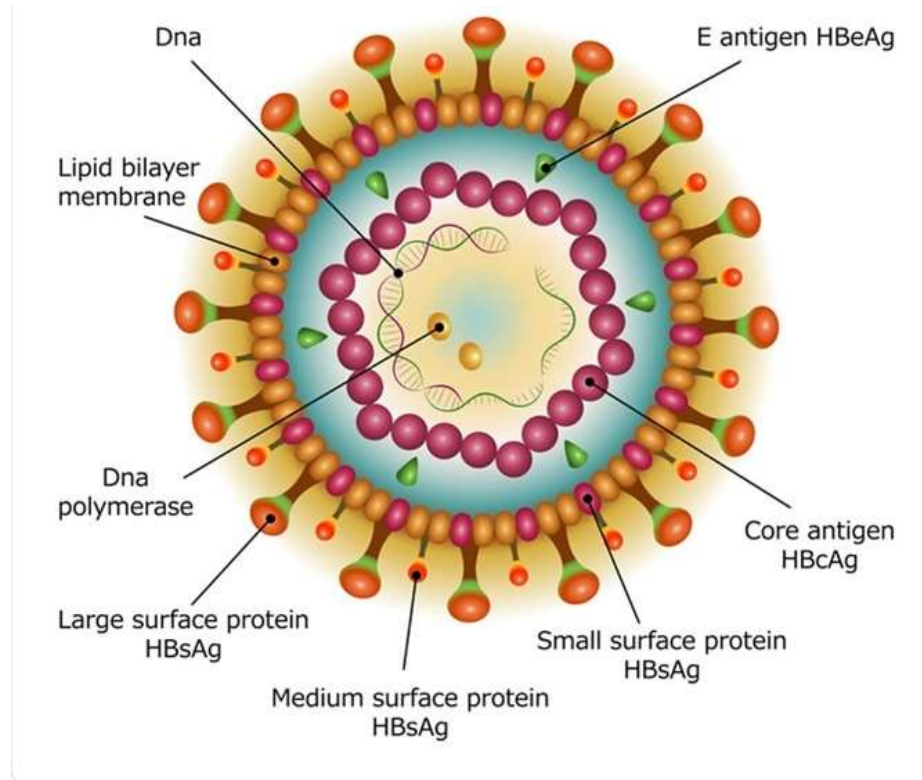
Tableau 1 : Relations entre la prévalence de l'antigène de surface du VHB (AgHBs) et les modes de transmission.

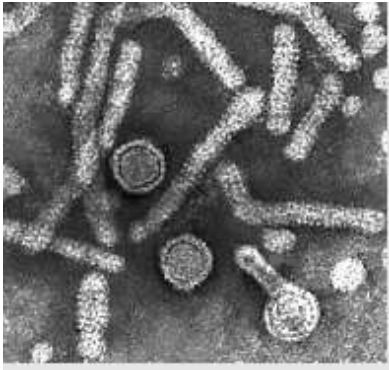
Pays	Prévalence AgHBs	Endémicité	Transmission
Chine, Asie du Sud-Est, Afrique sub-Saharienne	≥8%	Elevée	Périnatale, verticale
Europe de l'est, Russie, Asie du Sud-Est	2-7%	Intermédiaire	Périnatale, horizontale, sexuelle
Europe, Amérique du Nord, Australie, Amérique Latine,	<2%	Faible	UDI, sexuelle

it
régions

Virus de l'Hépatite B: Structure

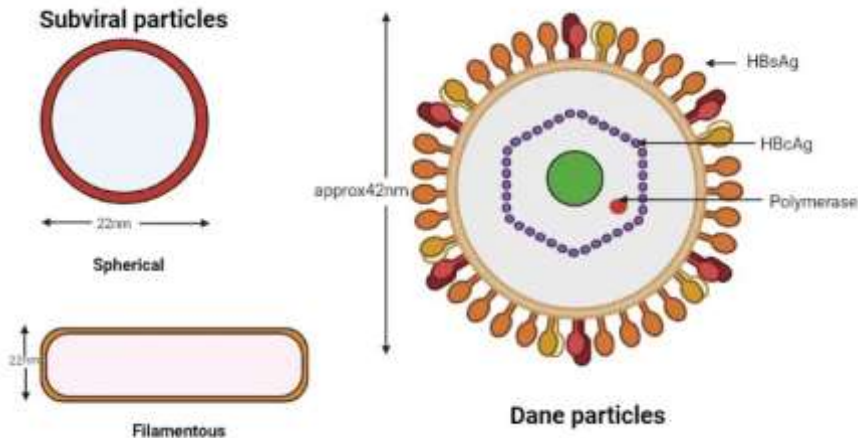
Il appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, famille de virus enveloppés dont l'information génétique est portée par une molécule d'acide désoxyribonucléique circulaire relâché partiellement double brin (ADNdb), d'une longueur d'environ 3 200 paires de bases.





Structure du VHB

En microscopie électronique, le virus de l'hépatite B (VHB) se présente sous trois formes : **les particules de Dane**, de 42 nanomètres (nm) de diamètre, et des **sphérules et des tubules** de 22 nm de diamètre, bien plus nombreux.



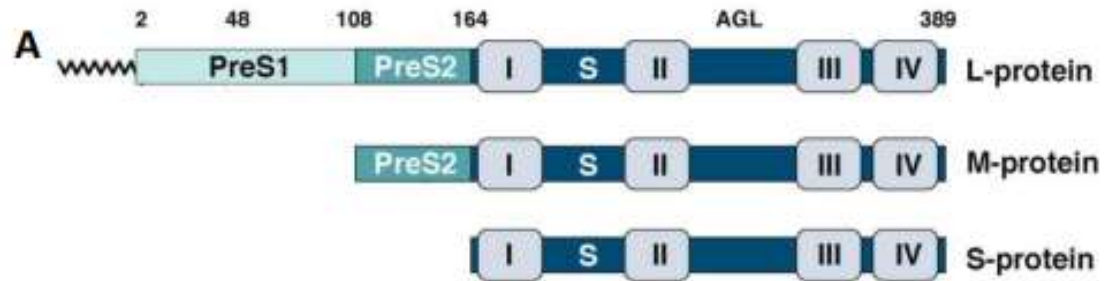
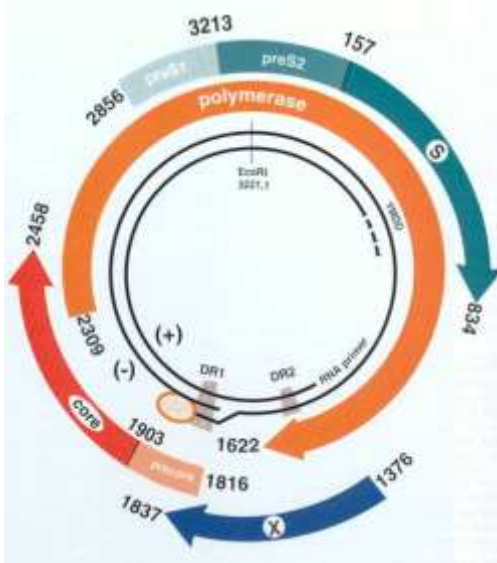
La particule de Dane correspond au virus entier, infectieux, associant génome, polymérase, capsid et enveloppe, tandis que **tubules et sphérules** sont constitués de matériel d'enveloppe produit en excès.

VHB: organisation du génome

Avec ses 3 200 paires de bases, c'est le plus petit des virus humains à ADN. Il code 4 gènes :

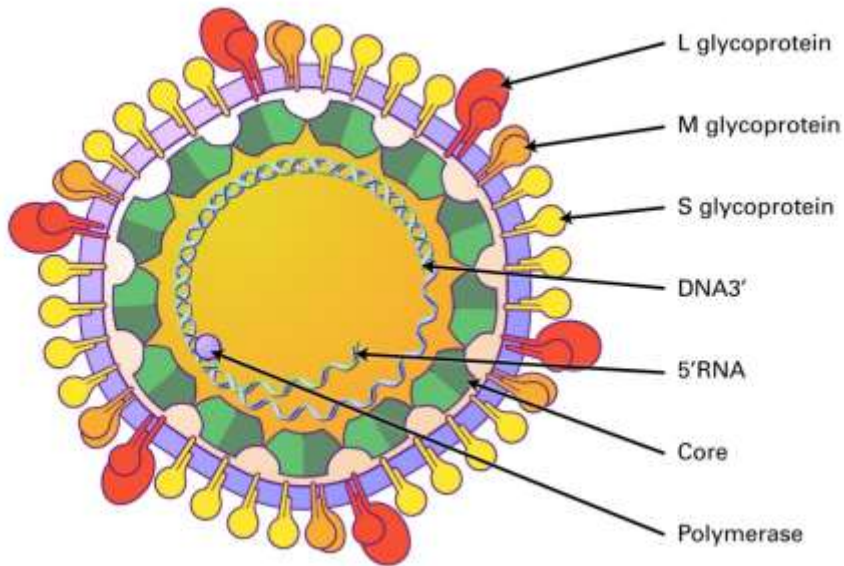
1. Le gène C, constituée de l'antigène HBc de 21 000 de poids moléculaire (21 kDa).

2. Le gène S, avec une zone pré-S1 et une zone pré-S2, pour l'enveloppe, constituée d'antigène HBs (s pour surface). Cet antigène HBs se présente sous trois formes : petite, moyenne et grande, de 24, 33 et 39 kDa, selon qu'il vient de l'expression du gène S, de pré-S2 + S, ou pré-S1 + pré-S2 + S.

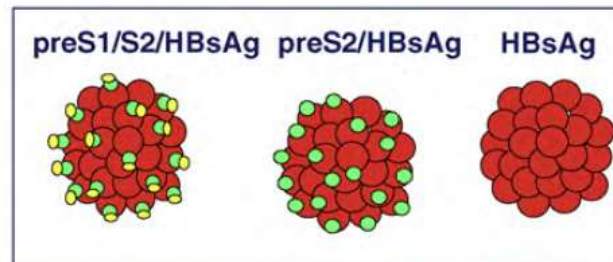
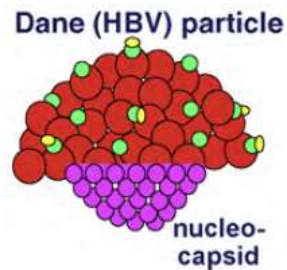
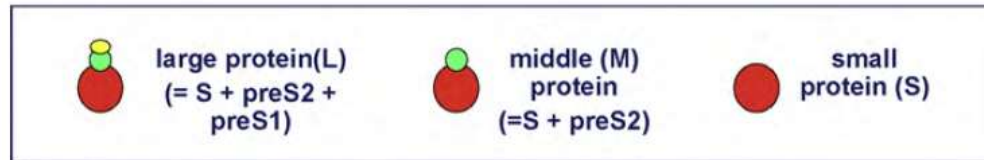
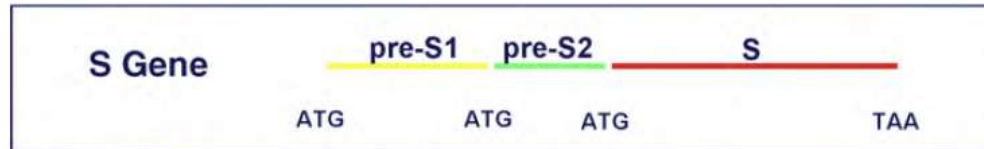
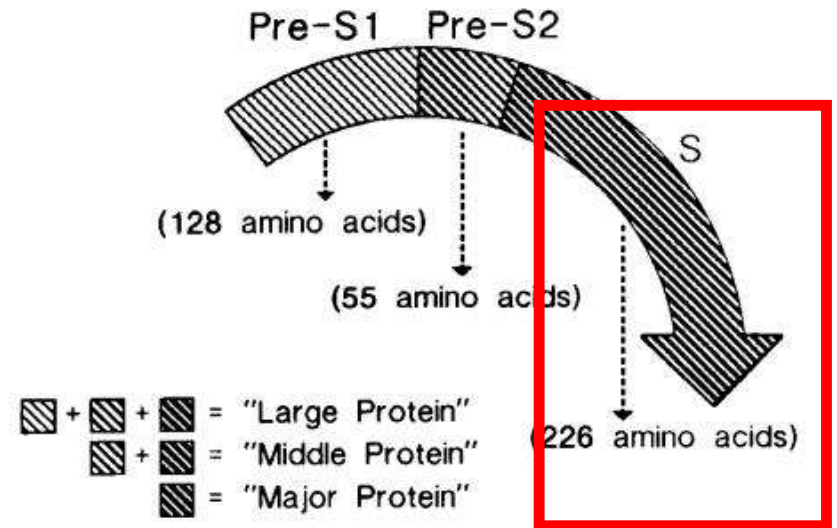


3. Le gène P, pour la polymérase, plus précisément l'ADN polymérase, de 90 kDa.

4. Le gène X, aux fonctions mal connues, transactivatrices, peut-être impliqué dans la cancérogenèse par le VHB.



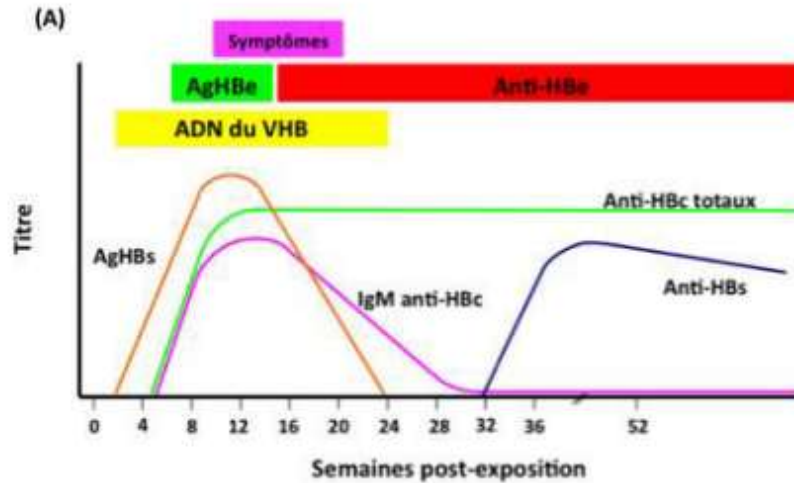
S Gene and Pre-S Region



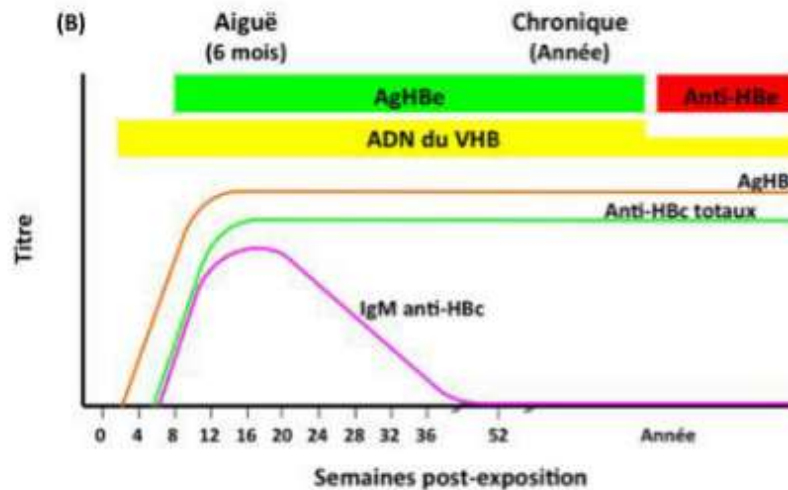
Tests sérologiques

- Il est impossible de différencier une hépatite B d'une hépatite causée par d'autres agents viraux sur la base des seuls éléments cliniques
- Une confirmation en laboratoire du diagnostic est donc indispensable.
- Plusieurs tests sanguins sont disponibles pour diagnostiquer les personnes atteintes d'une hépatite B et assurer leur suivi. Ces tests peuvent aussi être utilisés pour distinguer une infection aiguë d'une infection chronique.
- L'OMS recommande de tester tous les dons de sang à la recherche du VHB afin d'assurer la sécurité transfusionnelle et d'éviter une transmission accidentelle.

Cinétique des marqueurs d'infection au cours de l'infection aiguë



Cinétique des marqueurs d'infection au cours de l'infection chronique



Combinaison des résultat des tests de l'hépatite B [13, 33, 34]

Ag HBs	anti-HBc total	IgM anti-HBc	anti-HBs	Interprétation
Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Jamais infecté (réceptif); Vacciné: non-répondeur ou anti-HBs non détectable plusieurs années après la vaccination
Positif	Négatif	Négatif	Négatif	Stade précoce d'une infection aiguë; Antigène circulant transitoire après vaccination (jusqu'à 18 jours)
Positif	Positif	Positif	Négatif	Infection aiguë; Parfois poussée aiguë d'une infection chronique
Négatif	Positif	Positif	Négatif	Infection aiguë en voie de guérison
Négatif	Positif	Négatif	Positif	Infection antérieure avec immunité
Positif	Positif	Négatif	Négatif	Infection chronique
Négatif	Positif	Négatif	Négatif	Faux positif (réceptif); Anticorps maternels chez le nouveau-né d'une mère positive; Phase de fenêtre sérologique; Rarement: infection antérieure, guérie (sans anti-HBs); Rarement: infection chronique avec faible réplication virale (sans Ag HBs)
Négatif	Négatif	Négatif	Positif	Immunité due à la vaccination (≥ 10 UI/l) Immunité passive due à des HBIG

Ag HBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B, anti-HBc : anticorps contre l'antigène de capside, IgM : immunoglobulines M, anti-HBs : anticorps contre l'antigène de surface
HBIG : immunoglobulines contre l'hépatite B

VACCIN ADULTE CONTRE L'HEPATITE B

DISPONIBLE A NOUVEAU

Sans condition !!!



- Contenu du vaccin Anti-VHB
- Différents types de vaccin Anti-VHB
- L'impact du vaccin: premiers essais
- La stratégie de vaccination
- Schéma de vaccination
- Discussions à propos du vaccin Anti-VHB

Le vaccin contre l'hépatite B

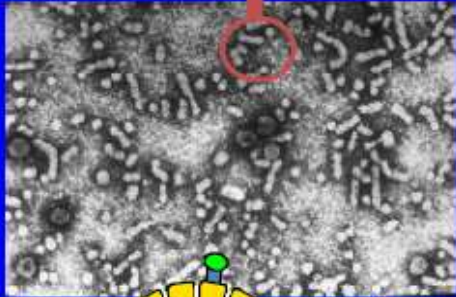
- Il existe un vaccin sûr, accessible et efficace et ce vaccin prévient la contamination par le virus de l'hépatite B depuis 1982
- Le vaccin ne guérit pas les porteurs chroniques, **mais il est efficace de 90 à 95 % pour prévenir l'apparition de cet état**
- Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin susceptible de protéger **contre un cancer** et le premier vaccin contre **une infection sexuellement transmissible.**

Le vaccin contre l'hépatite B

- Le vaccin contre l'hépatite B **est constitué d'antigène HBs** (antigène de surface de l'hépatite B ou AgHBs)
- Le plus ancien est préparé à partir d'antigènes HBs purifiés à partir de **plasma de porteurs sains** (*1er génération*); il a été entièrement remplacé dans le monde par un vaccin préparé par **génie génétique** (*2eme génération*)
- C'est une protéine recombinante obtenue par insertion du gène du VHB codant la protéine d'enveloppe virale (antigène HBs) dans des cellules de levures ou des cellules ovariennes de hamster.

L'évolution du Vaccin de VHB

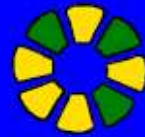
1965: La découverte d'AuAg (HBsAg)



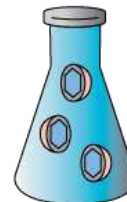
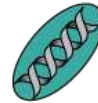
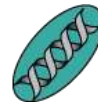
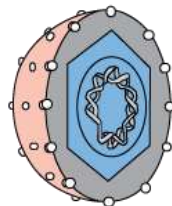
1981: Purifié du serum



1986: Obtenu par recombinaison



Hepatitis B surface antigen (HBsAg) gene



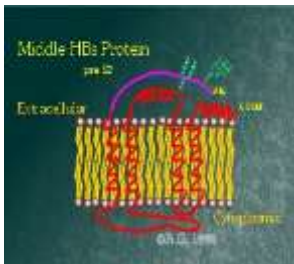
Introduit dans *Saccharomyces cerevisiae*

Au fur et à mesure que chaque cellule de levure se multiplie, elle réplique également l'ADN du gène HBsAg, produisant de grandes quantités de protéines virales

Différence des 2 vaccins recombinants

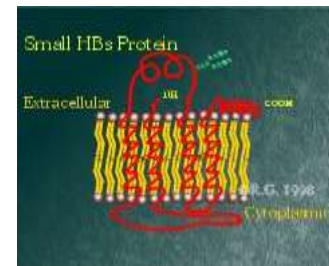
GenHevac B

- Protein HBs contenant la séquence Pre-S2
- Production dans CHO
- HBs glycosilé
- Les proteines sont secretés des cellules



Engerix B

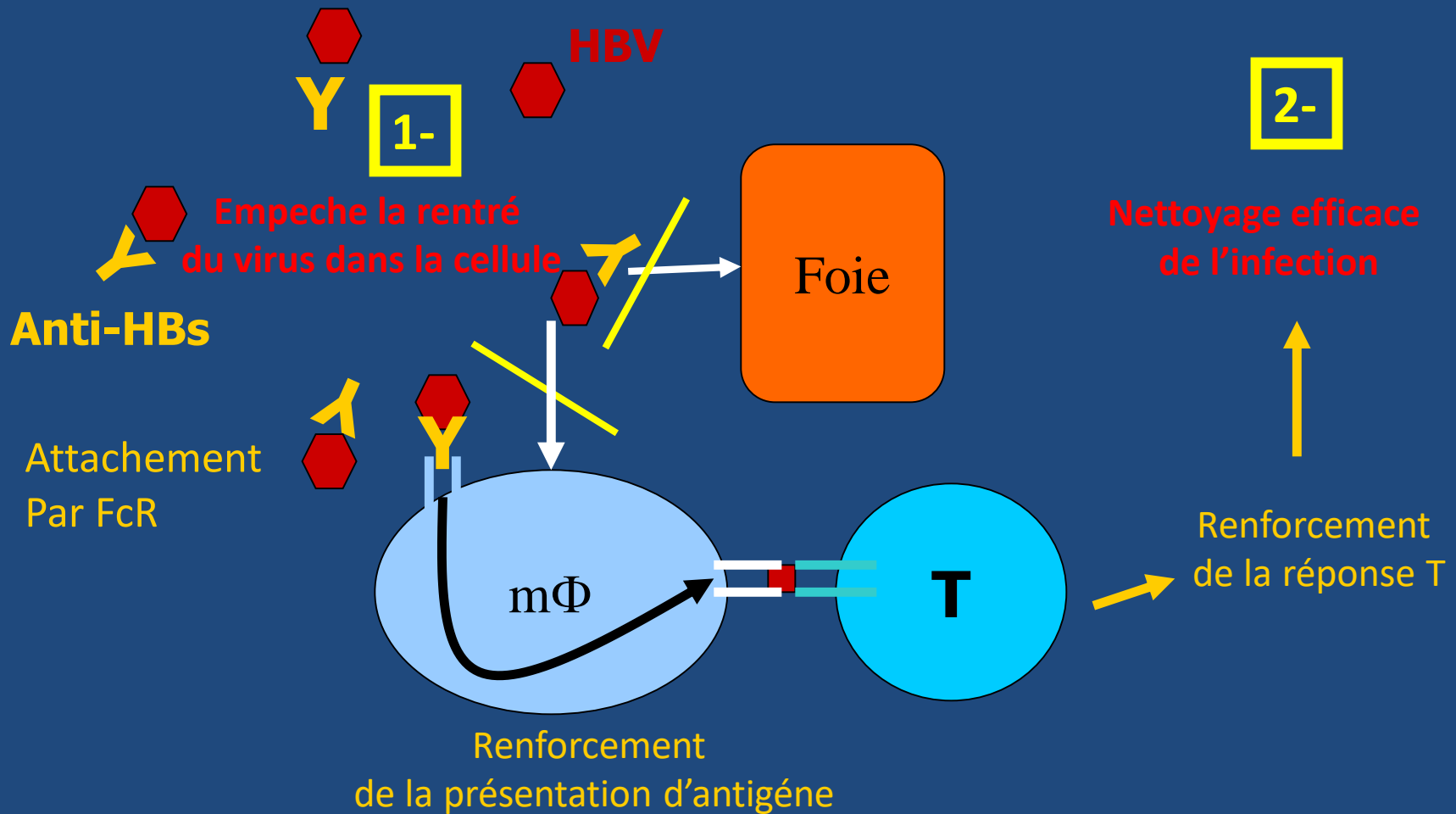
- Protein HBs, qui contient pas de séquence Pre-S2
- Production dans les cellules de *Saccharomyces cerevisiae*
- HBs non-glycosilé
- Pas de secretion des proteines; il faut écraser les cellules



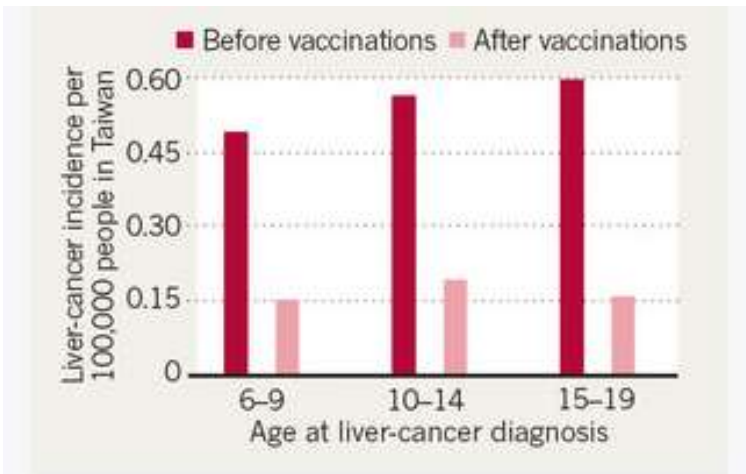
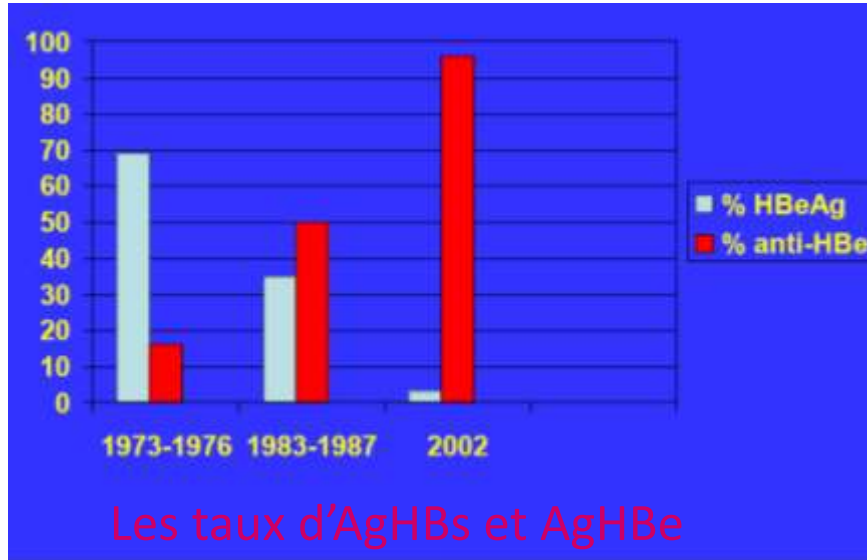
Le vaccin contre l'hépatite B

- Après un protocole de **trois injections vaccinales**, le système immunitaire produit des anticorps contre l'AgHBs: **Anti-HBs**
- Cet anticorps et la mémoire du système immunitaire confèrent alors une immunité contre l'infection par le virus de l'hépatite B
- Même si le taux d'anticorps baisse ultérieurement au-dessous du niveau de **10 mUI mL⁻¹** , **le patient reste protégé**
- En cas de contamination le système immunitaire dispose de suffisamment de temps pour produire des anticorps anti-HBs à un niveau suffisant pour qu'il soit protecteur, avant que la maladie se développe.

Le mécanisme d'action des Anti-HBs



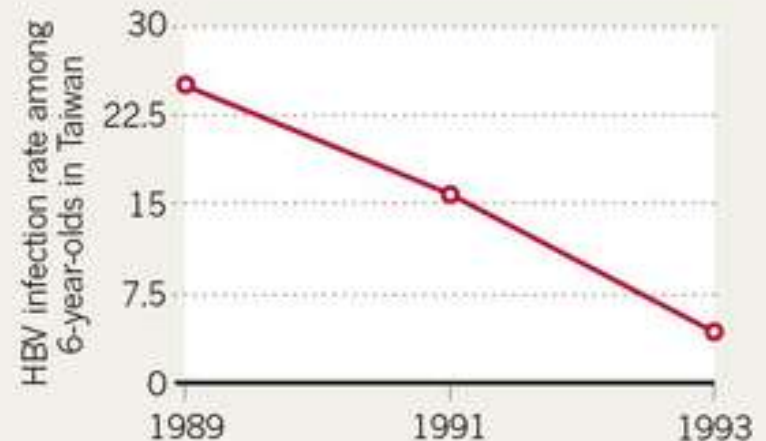
Les Premiers essais en ALASKA et TAIWAN



Sources: H.-M. Hsu et al. *J. Infect. Dis.* 179, 367-370 (1999)/M.-H. Chang et al. *J. Natl Cancer Inst.* 101, 1348-1355 (2009)

IMMUNITY BOOST

Taiwan launched a programme of universal infant vaccination against hepatitis B virus (HBV) in 1986. Since then, rates of HBV infection in the country have tumbled, along with rates of childhood liver cancer.



Thirty-Year Outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan

Table. Mortality Rates of Infant Fulminant Hepatitis, Chronic Liver Diseases, and Hepatocellular Carcinoma and Incidence Rates of Hepatocellular Carcinoma of Birth Cohorts Born Before and After the Launch of Hepatitis B Immunization Program in 1984 in Taiwan

Birth Years	Infant Fulminant Hepatitis				Mortality in Ages 5-29 y								Hepatocellular Carcinoma Incidence in Ages 5-29 y		
	PY Under Observation		Sex-ARR (95% CI)		Chronic Liver Disease				Hepatocellular Carcinoma				PY Under Observation		Sex-ARR (95% CI)
	No. of Cases	MR ^a	No. of Cases	MR ^a	No. of Cases	MR ^a	Age- and Sex-ARR (95% CI)	No. of Cases	MR ^a	Age- and Sex-ARR (95% CI)	No. of Cases	IR ^b	Age- and Sex-ARR (95% CI)		
1977-1980	1 492 223	86	5.76	1 [Reference]	39 962 223	260	0.65	1 [Reference]	325	0.81	1 [Reference]	39 962 223	454	1.14	1 [Reference]
1981-1984	1 433 854	73	5.09	0.88 (0.65-1.21)	37 443 552	147	0.39	0.65 (0.53-0.79) ^c	209	0.56	0.70 (0.59-0.83) ^c	36 301 908	278	0.77	0.73 (0.63-0.85) ^c
1985-1988	1 210 040	32	2.64	0.46 (0.31-0.69) ^c	26 428 945	35	0.13	0.40 (0.28-0.57) ^c	78	0.30	0.43 (0.33-0.55) ^c	25 146 138	94	0.37	0.48 (0.38-0.60) ^c
1989-1992	1 236 620	33	2.67	0.46 (0.31-0.69) ^c	21 172 702	5	0.02	0.12 (0.05-0.28) ^c	36	0.17	0.27 (0.19-0.39) ^c	19 895 132	46	0.23	0.37 (0.27-0.51) ^c
1993-1996	1 207 901	8	0.66	0.11 (0.06-0.24) ^c	16 201 836	11	0.07	0.39 (0.02-0.73) ^d	20	0.12	0.21 (0.13-0.34) ^c	14 908 280	33	0.22	0.43 (0.30-0.62) ^c
1997-2000	1 125 123	4	0.36	0.06 (0.02-0.17) ^c	10 046 542	3	0.03	0.16 (0.05-0.50) ^d	12	0.12	0.21 (0.12-0.38) ^c	8 867 241	15	0.17	0.37 (0.21-0.62) ^c
2001-2004	907 460	2	0.22	0.04 (0.01-0.16) ^c	4 084 224	1	0.02	0.11 (0.02-0.80) ^e	2	0.05	0.08 (0.02-0.34) ^c	3 391 623	3	0.09	0.20 (0.06-0.65) ^e
2005-2008	767 813	3	0.39	0.07 (0.02-0.21) ^c											
2009-2011	527 323	1	0.19	0.03 (0.01-0.24) ^d											

Abbreviations: ARR, adjusted rate ratio; PY, person-years.

^a Indicates mortality rate (MR) per 100 000 PY.

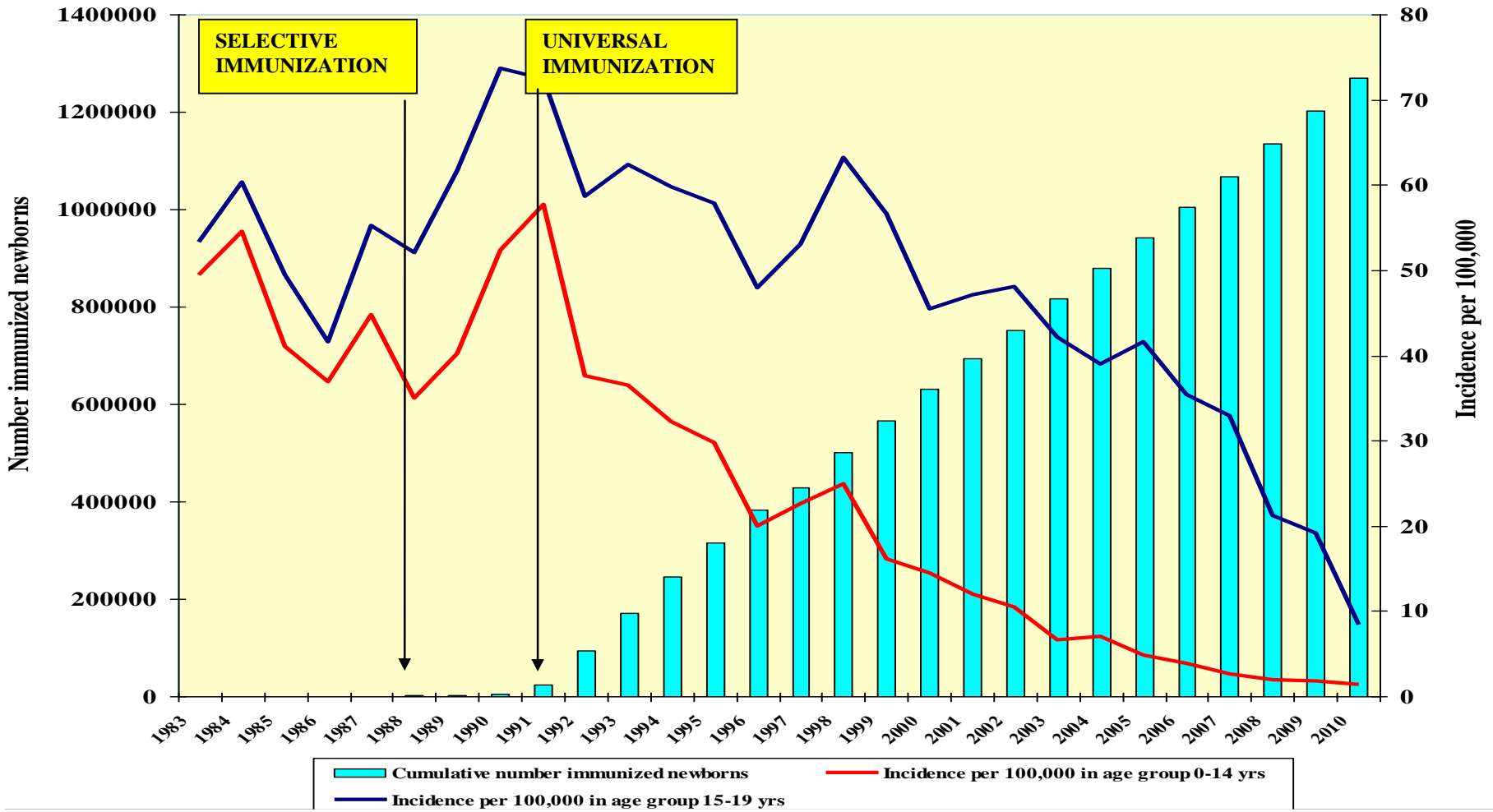
^b Indicates incidence rate (IR) per 100 000 PY.

^c P<.001.

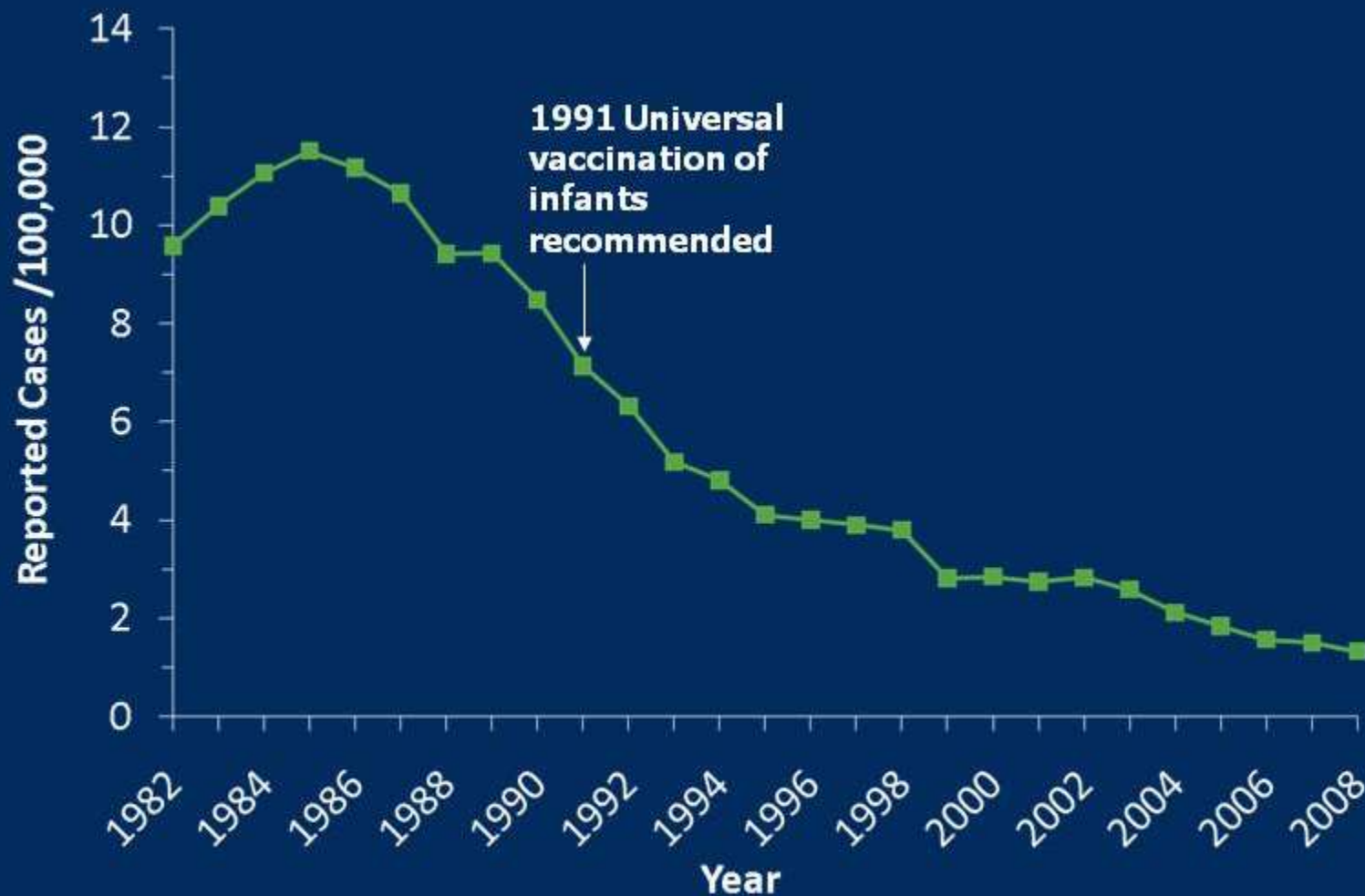
^d P<.01.

^e P<.05.

Bulgarie: Incidence du VHB chez les enfants (1991-2010)



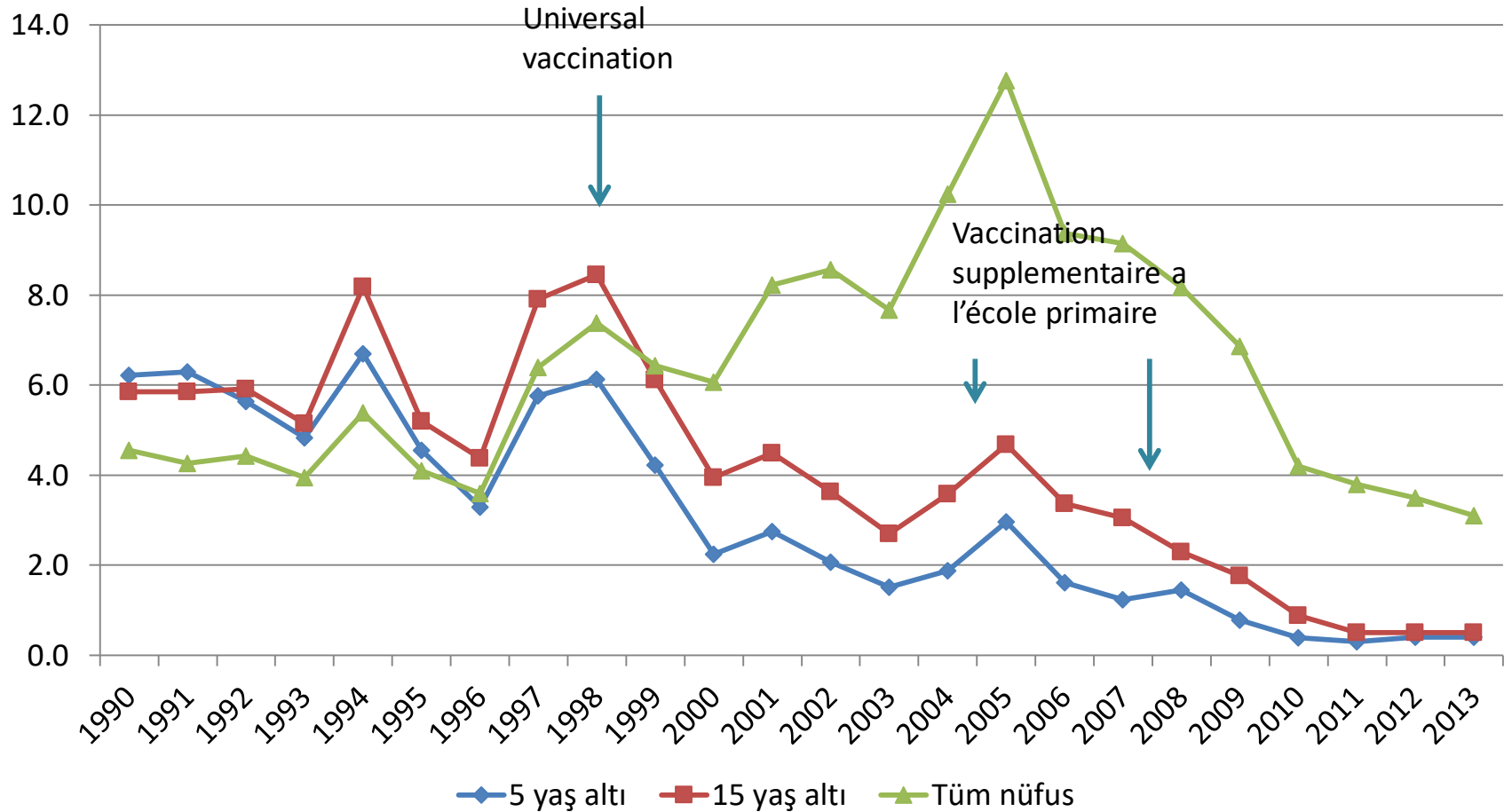
USA: Incidence des cas aigues, symptomatiques d'Hépatite B 1982-2008



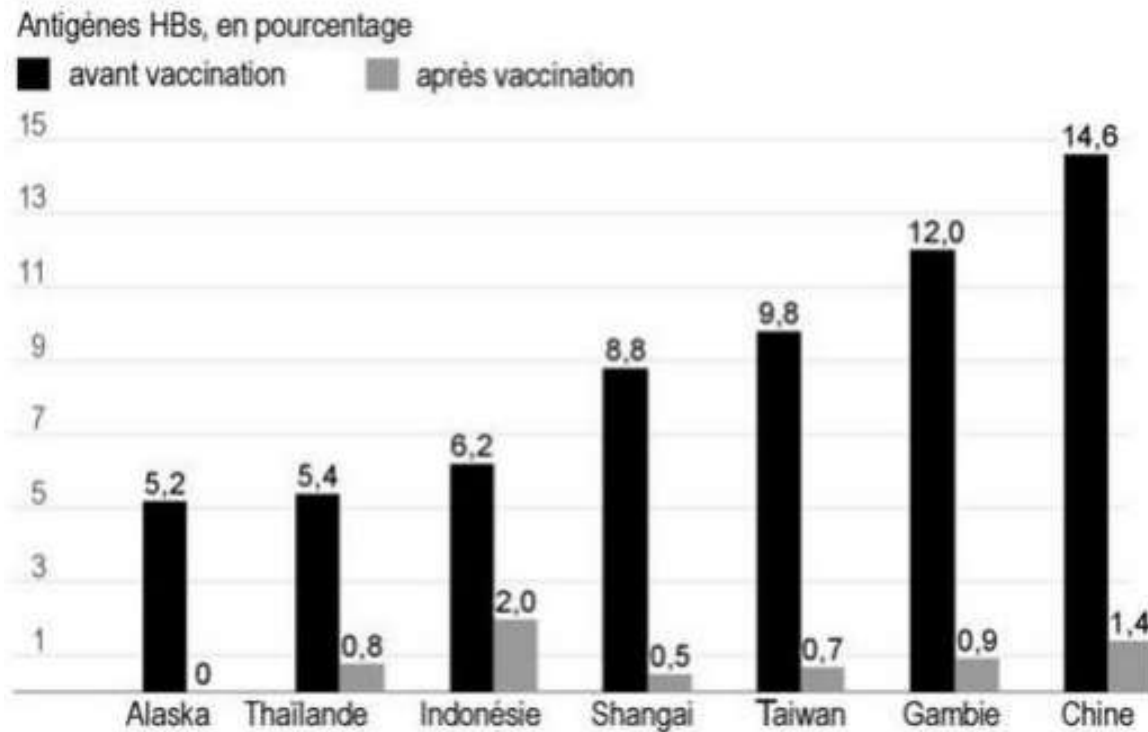
Source: National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)



Turquie: Incidence du VHB (1990-2013)



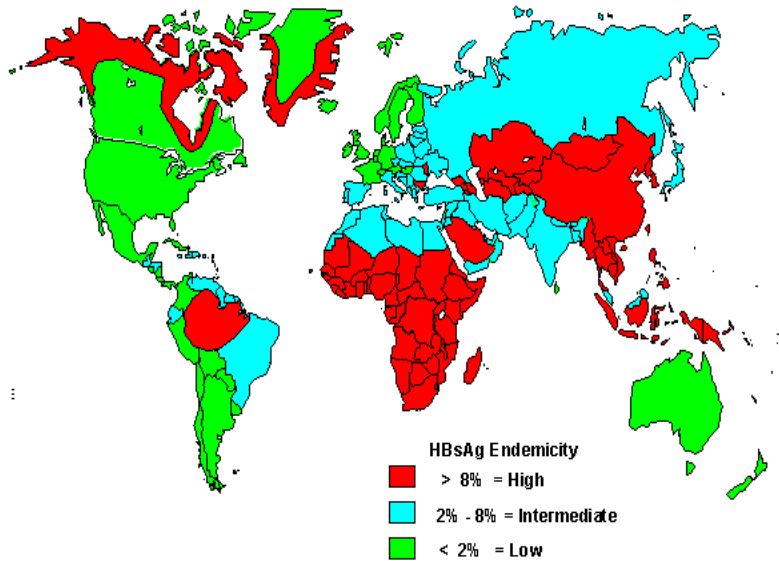
Dans les pays de forte endémie de l'hépatite B, l'introduction de la vaccination a radicalement diminué le nombre de personnes porteuses du marqueur biologique de l'infection (l'antigène HBs)



Les infections au VHB avant et après les programmes de vaccination

LOCATION	BEFORE	AFTER	NOTES
China, regional study	16.0%	1.4%	HBV Carriers
USA, CDC	260,000	78,000	Total HBV cases
USA, Alaska	215	7-14; 1993	Native Americans. Acute cases per 100,000
		0; 1995	
Gambia, W. Africa	10.0%	0.6%	Carriers
Afragola, Italy	10.5%	0.8%	Males <12 y. Carriers
"	52.6%	1.2%	Males <12 y. Anti-HBc
Afragola, no vaccine	18.0%	5.5%	M. 13-60. Carriers
Southern Italy *	48%	18%	Liver disease due to HBV
Catalonia, Spain	9.3%	0.9%	15-24 ages
Catalonia			80% reduction HBV in Liver disease
Saudi Arabia**	6.7%; 1989	0.3%; 1997	Carriers
"	4.2% anti-HBc	0.5%	Anti-HBc
Japan	2.7%	0.9%	General population. Carriers
"	~4.0%	0.04%	Children <6 y. Carriers

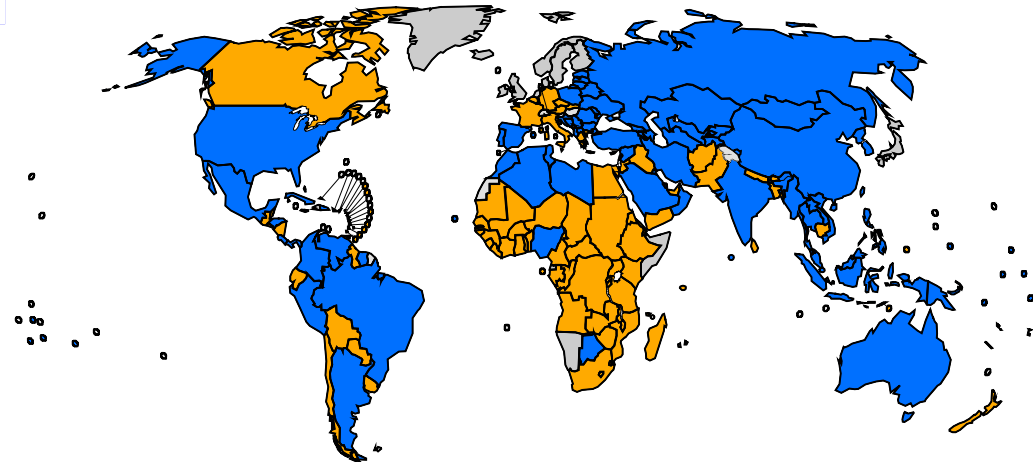
Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence, 1997



Data as of 06/04/98

Totalité des pays développés ont adaptés la Vaccination, qui n'est pas le cas pour tous les pays en voie de développement

Fin 2020, **190 États Membres** avaient introduit à l'échelle nationale le vaccin contre l'hépatite B pour les nourrissons. La couverture mondiale par trois doses de vaccin anti-hépatite B est estimée à 83 %.



TAUX DE VACCINATION (HÉPATITE B) PAR ÉTAT EN 2019

TAUX DE VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

(% enfants âgés de 12 à 23 mois)

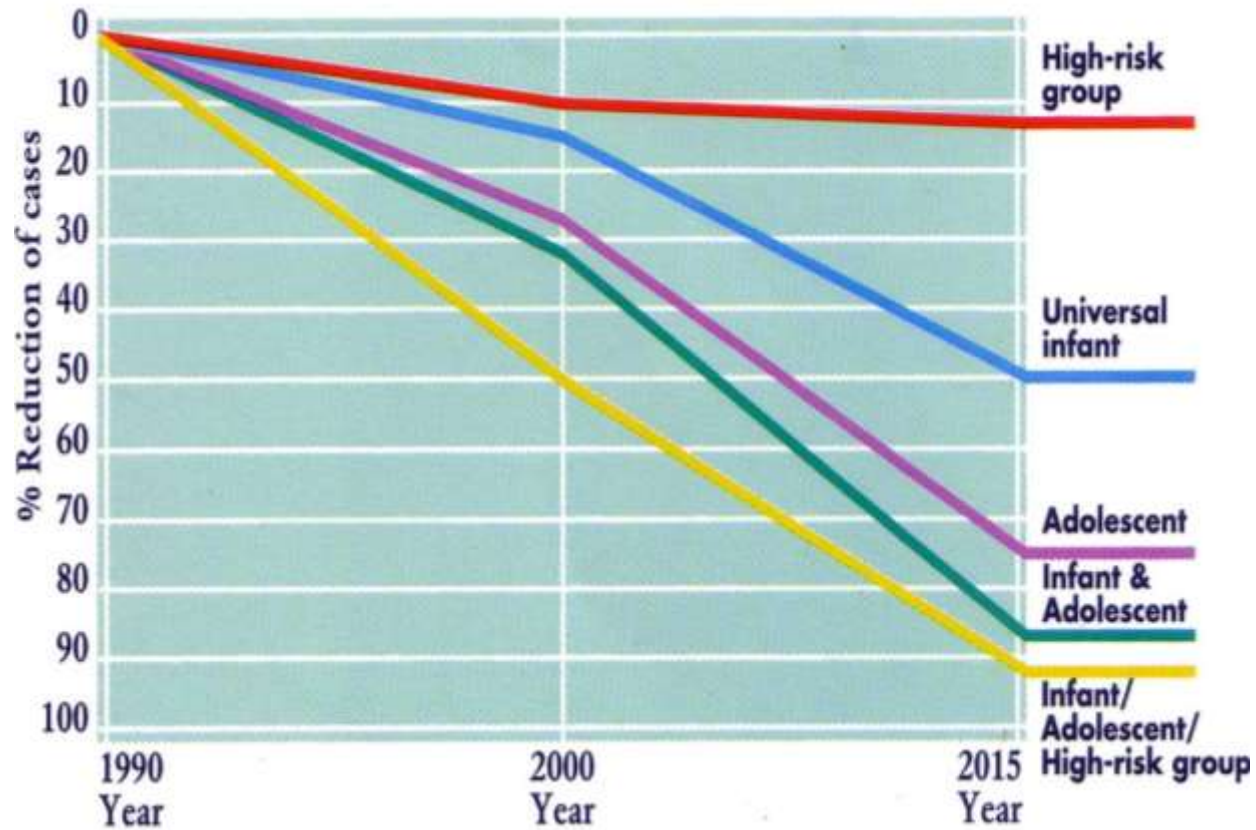


© ATLASOCIO.COM

Source : Monitoring Surveillance, Immunization, WHO and UNICEF.



La stratégie de vaccination



La stratégie de vaccination

- En 1987, sur la base d'un modèle mathématique, le CDC américain, présente une stratégie visant l'objectif d'une éradication à 90% de l'hépatite B en 2015 grâce à la vaccination, approche qui sera adoptée en 1991 par l'OMS.
- Son assemblée annuelle confirma en mai 1992 la recommandation d'introduire **la vaccination universelle** contre l'hépatite B dans les programmes nationaux de vaccination; elle fixa à 1995 l'échéance de cette introduction pour les pays ayant une prévalence élevée et à 1997 pour les autres zones
- **Au debut, la vaccination était recommandé pour les groupes à risques (HCW, MSM, IVDU, sex workers...)...**
- **Mais en 1989, on a vu la plupart des membres de ces groupes ne sont pas vaccinés....**

La stratégie de vaccination

Risk group approach

- Difficulté à accéder aux groupes à haut risque
- Le clinicien ne peut pas reconnaître la personne à risque / il ne s'identifie pas
- Dans les cas aigus, le "risque" n'est généralement pas détectable (30%)
- L'infection survient avant que le risque ne soit déterminé
- Impact négatif sur la définition du "groupe à risque" (IVDU, travailleurs du sexe...)
- Très concentré
- important du point de vue du risque individuel
- Conformité

Universal infant

- Facilement accessible
- Structure existante
- Vaccins combinés
- Pas de visites supplémentaires
- Couverture optimale
- Impact sur le contrôle du VHB rend les pays faiblement endémiques

La stratégie de vaccination

- Les nourrissons peuvent être protégés contre le VHB grâce à un vaccin sûr et efficace conférant une protection supérieure à 95 % contre l'infection.
- **L'OMS recommande que tous les nourrissons reçoivent une première dose du vaccin contre l'hépatite B dès que possible après la naissance, de préférence dans les 24 heures, et qu'au moins deux doses supplémentaires soient administrées par la suite.**
- D'après de nouvelles estimations de l'OMS, la part des enfants de moins de 5 ans présentant une infection chronique par le VHB est passée à un peu moins de 1 % en 2019 contre 5 % entre 1980 et les années 2000.

Schéma de la vaccination anti-VHB

- **Le schéma recommandé depuis 1994 est le suivant :**
 - Deux injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première ; rappel six mois après la première injection: **0, 1, 6 mois**
 - Minimum d'interval entre les 2 premiers injections: 4 semaines
 - La dose pédiatrique standard contient **5-10 µg d'AgHBs** et la dose adulte standard est de **10-20 µg**; une dose vaccinale de **40 µg** est utilisée pour les personnes immunodéprimées et les patients sous dialyse.
 - Pas besoin de recommencer le schéma si...
 - Schéma accéléré...

Schéma de la vaccination anti-VHB

- Selon l'OMS , les vaccins anti-hépatite B sont disponibles **sous forme monovalente** pour les vaccinations à la naissance et celles des adultes à risque.
- Pour la vaccination des nourrissons, la vaccination anti-hépatite B se fait **en association avec d'autres vaccins** (des vaccins combinant) : antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC), le vaccin contre Haemophilus influenzae type b (Hib) et le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI).
- En outre, **un vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A** est également disponible pour la vaccination des voyageurs.
- Ces vaccins reposent sur des procédés de fabrication différents, avec des adjuvants différents, et ciblent des populations différentes.

Table 1. HBV vaccination survey in some European countries according to age of first vaccine dose and in relation to the modality of implementation.

Country	Age of first dose	Implementation
Belgium	2 months	Recommended [†]
Bulgaria	At birth	Mandatory
Cyprus	2 months	Recommended
Czech Republic	3 months	Mandatory
Estonia	At birth	Recommended
France	2 months	Recommended [†]
Germany	2 months	Recommended
Hungary	At birth	Mandatory
Ireland	2 months	Recommended
Italy	3 months	Mandatory
Latvia	At birth	Mandatory
Lithuania	At birth	Recommended
Luxembourg	2 months	Recommended
Malta	15 months	Recommended
Poland	At birth	Mandatory
Portugal	At birth	Recommended
Romania	At birth	Mandatory
Slovakia	2 months	Mandatory
Slovenia	Before school	Mandatory
Spain	2 months	Recommended

Denmark, Finland, Iceland, The Netherlands, Norway, Sweden and UK have a selective immunization program for at-risk subjects.

[†]Mandatory for at-risk subjects only.

The data are derived from [6] and [7].

* 6 ülke sadece risk gruplarını aşıyor.

TABLEAU I
CALENDRIER DE VACCINATION
RECOMMANDATIONS DU CALENDRIER VACCINAL 2003

Age	Vaccin	Valences
2 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, <i>haemophilus influenzae</i> , Hépatite B
3 mois	Vaccin pentavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, <i>haemophilus influenzae</i>
4 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, <i>haemophilus influenzae</i> , Hépatite B
16 à 18 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, <i>haemophilus influenzae</i> , Hépatite B

Contre-indications du vaccin HepB

- La principale contre-indication du vaccin HepB est une réaction allergique grave (p. ex., anaphylaxie) après la dose précédente ou à la levure de boulanger ou à un des composants du vaccin
- La principale précaution avec le vaccin HepB est Maladie modérée ou sévère avec ou sans fièvre (la vaccination est reportée jusqu'à ce que la maladie guérisse)

Discussions à propos du Vaccin de VHB

- Dépistage avant et après la vaccination
- La durée de la protection?
- La durée de la persistance des Anti-HBs?:
Immunologic memory
- Le niveau protecteur des anticorps?
- Rappel dose
- Effets secondaires
- Limitations: *Non-responders*
- Les vaccins du future

Dépistage avant la vaccination

- Pas recommandé en routine
- Peut être utile pour identifier les personnes infectés
 - clarifier la situation des personnes qui ignorent leur status
 - peut être utile pour diriger ces patients aux médecins
 - peut aussi être utile d'après l'épidémiologie du pays: pas utile en FR, mais peut être utile en Chine !

Contrôles sérologiques après la vaccination

- Un contrôle sérologique est **inutile** dans le cadre d'une stratégie de vaccination généralisée
- **Il est toutefois recommandé pour les personnes suivantes avec un risque accru :**
 - nouveau-nés de mères positives pour l'Ag HBs
 - personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique
 - personnes présentant une immunodéficience
 - patients dialysés
 - hémophiles
 - consommateurs de drogues
 - personnel médical et personnel soignant
 - personnel de laboratoire d'analyses médicales et travailleurs sociaux
 - personnel travaillant dans les prisons ou dans la police, ayant des contacts fréquents avec des consommateurs de drogues

Durée de Protection

- Les premières études avaient suggéré que la vaccination pouvait fournir une couverture efficace pendant **cinq à sept ans**, mais ensuite il a été prouvé qu'il existait une immunité à long terme découlant de **la mémoire immunologique** qui persistait après la baisse du taux d'anticorps et donc **que le suivi du taux d'anticorps et l'administration de doses de rappel n'était pas nécessaire pour les individus immunocompétents vaccinés**
- Il a été démontré que **la protection persistait au moins pendant 25 ans** chez les personnes qui avaient présenté une bonne réponse initiale au premier protocole vaccinal .

Combien de temps les anti-HBs persistent-ils?

Population	time after first vacc.	anti-HBs ≥ 10 IU/l (%)
Alaskan natives (n=959) <i>Wainwright et al 1997</i>	10 yrs	76
Taiwanese children (n=539) <i>Wu et al 1999</i>	10 yrs	85
Italian children (n=223) <i>Mele et al 1999</i>	11-14 yrs	75
Chinese children (n=52) <i>Liao et al 1999</i>	15 yrs	50

Chez 10 à 50% de tous les individus vaccinés avec succès, la concentration d'anti-HBs diminue en dessous de 10 UI / l en 10 ans

Si la protection contre l'infection est liée à des concentrations d'anti-HBs supérieures à 10 UI / l, est-ce que ces personnes sont à nouveau sensibles à l'infection

- **S'ils sont sensibles:** ils seront infectés
- **S'ils ne sont pas:** on verra l'apparition des infections dites «*Breakthrough*»

Les «*Breakthrough*» Infections chez les personnes vaccinées

Population	time after 1 st vaccination	n (%) positive for anti-HBc	HBsAg
homosex. men (n=634) <i>Hadler et al 1991</i>	7-9 yrs	46 (7)*	2 (0.3)**
eskimos in Alasca (n=1630) <i>Wainwright et al 1997</i>	10 yrs	13 (0.8)*	0
children in Taiwan (n=805) <i>Wu et al 1999</i>	10 yrs	109 (14)*	4 (0.5)
children in Gambia (n=731) <i>Whittle et al 2002</i>	14 yrs	79 (11)*	2 (0.3)

* *clinically silent* ** *HIV-positive*

Protection contre les maladies en raison de la présence de mémoire immunologique

- **La vaccination induit des cellules mémoire B et T**
 - ➔ prolifération rapide après contact avec l'antigène, production de cytokines et d'anticorps spécifiques ("réponse anamnestic")
- **En cas d'infection, la réponse anamnestic empêche sa propagation, régule à la baisse la réplication virale et élimine finalement le virus**
 - ➔ *empêche la maladie et les infections chroniques*

Comment pouvons-nous prouver la présence d'une mémoire immunologique ?

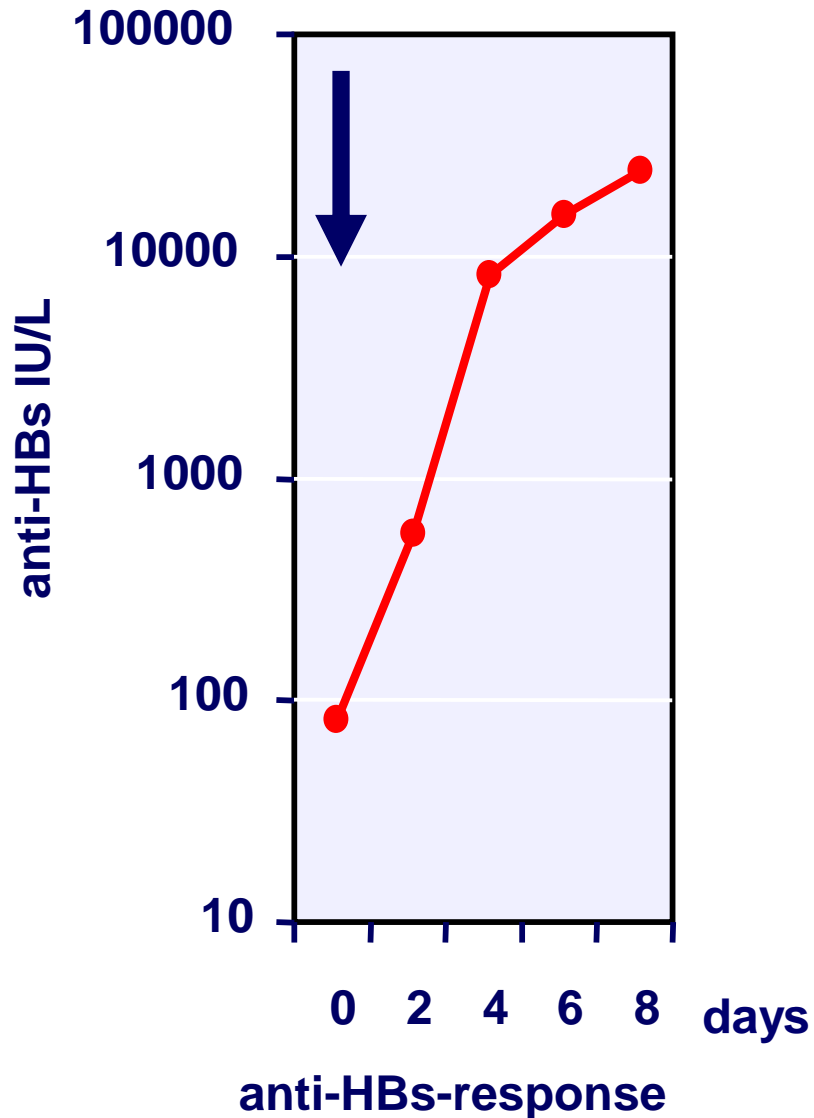
* Méthodes pour démontrer la mémoire immunologique après la vaccination HepB

- Réponse anamnestique anti-HBs après la revaccination
- Mise en évidence de cellules B sécrétrices d'anti-HBs in vitro (ELI-spot)
- Démonstration de lymphocytes T spécifiques de l'AgHBs

- prolifération assays
- cytokine secreting cells (ELI-spot)
- intracellular cytokines (FACS-analysis)

Réponse anamnestic

(17 ans après la vaccination)



en 8 jours, l'anti-HBs passe de 80 UI / l à 25 000 UI / l

>300 fois plus d'anti-HBs

augmentation moyenne de 130 IU par heure; ou 2 IU par min

Réponse anamnestic

(Revaccination of 203 individuals ≥ 10 years after first HepB vaccination)

group	time after first vaccination	anamnestic reponse at (%)
Ital. children (n =147*) <i>Da Villa et al 1996</i>	10 years	96
Ital. children (n =17*) <i>Resti et al 1997</i>	10 years	100
US children (n =14) <i>West et al 1994</i>	12 years	100
US children/adults (n =25**) <i>Watson et al 2001</i>	13 years	100

* all anti-HBs neg.

** 5 anti-HBs neg.

Comment pouvons-nous prouver la présence d'une mémoire immunologique ?

* Méthodes pour démontrer la mémoire immunologique après la vaccination HepB

- Réponse anamnestique anti-HBs après la revaccination
- Mise en évidence de cellules B sécrétrices d'anti-HBs in vitro (ELI-spot)
- Démonstration de lymphocytes T spécifiques de l'AgHBs
 - prolifération assays
 - cytokine secreting cells (ELI-spot)
 - intracellular cytokines (FACS-analysis)

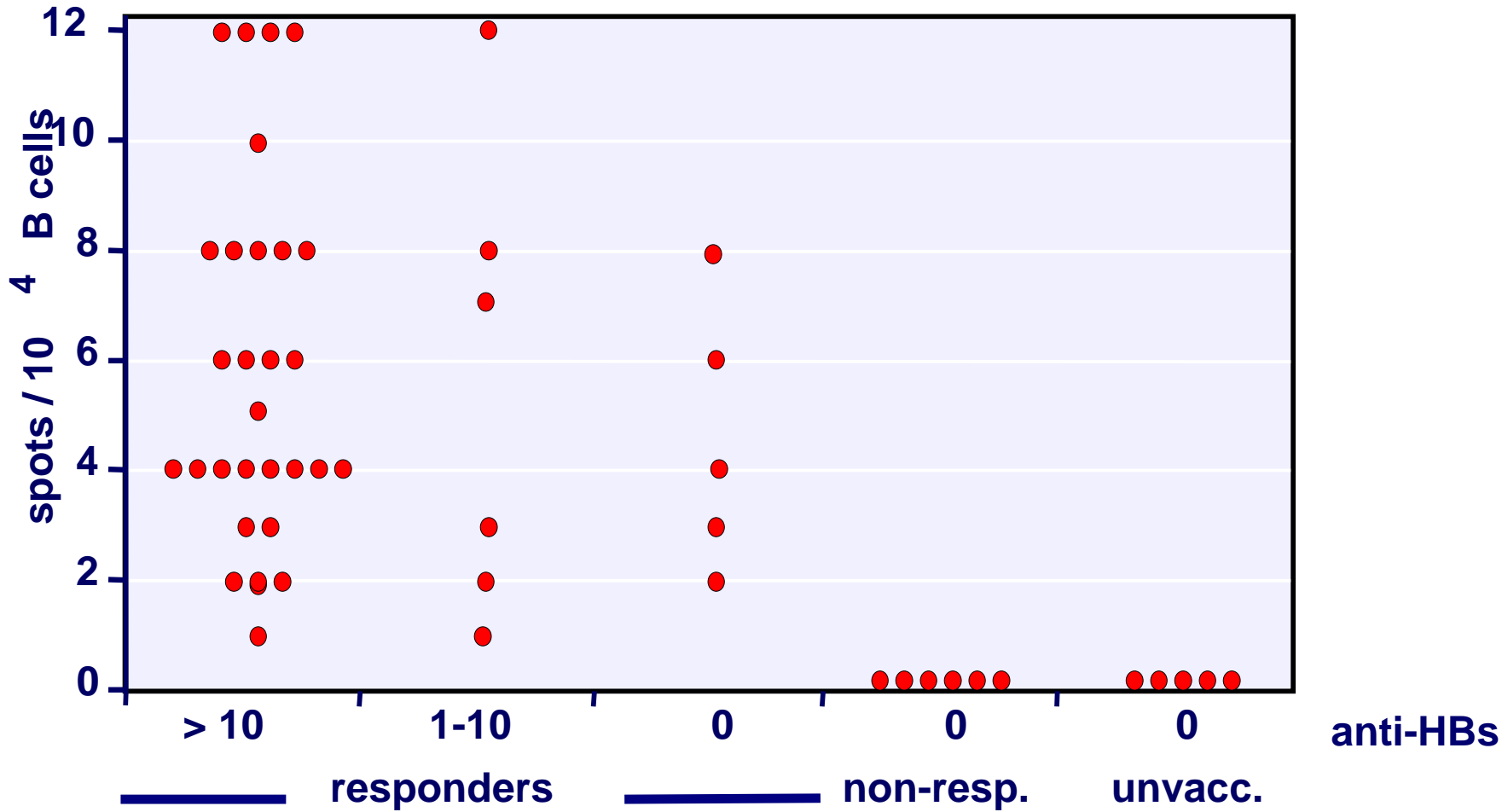
Suivi des agents de santé vaccinés aux Pays-Bas

Un total de 456 personnes vaccinées ont été examinés après 15 ans:

- Anti-HBs < 10 IU/l: 124 (%30)
- Détection des cellules B avec ELISPOT ou ceux qui produisent une réponse anamnesticque: 124 (%100)

Production in vitro d'anti-HBs par les cellules B

After vaccination against hepatitis B (n=51)

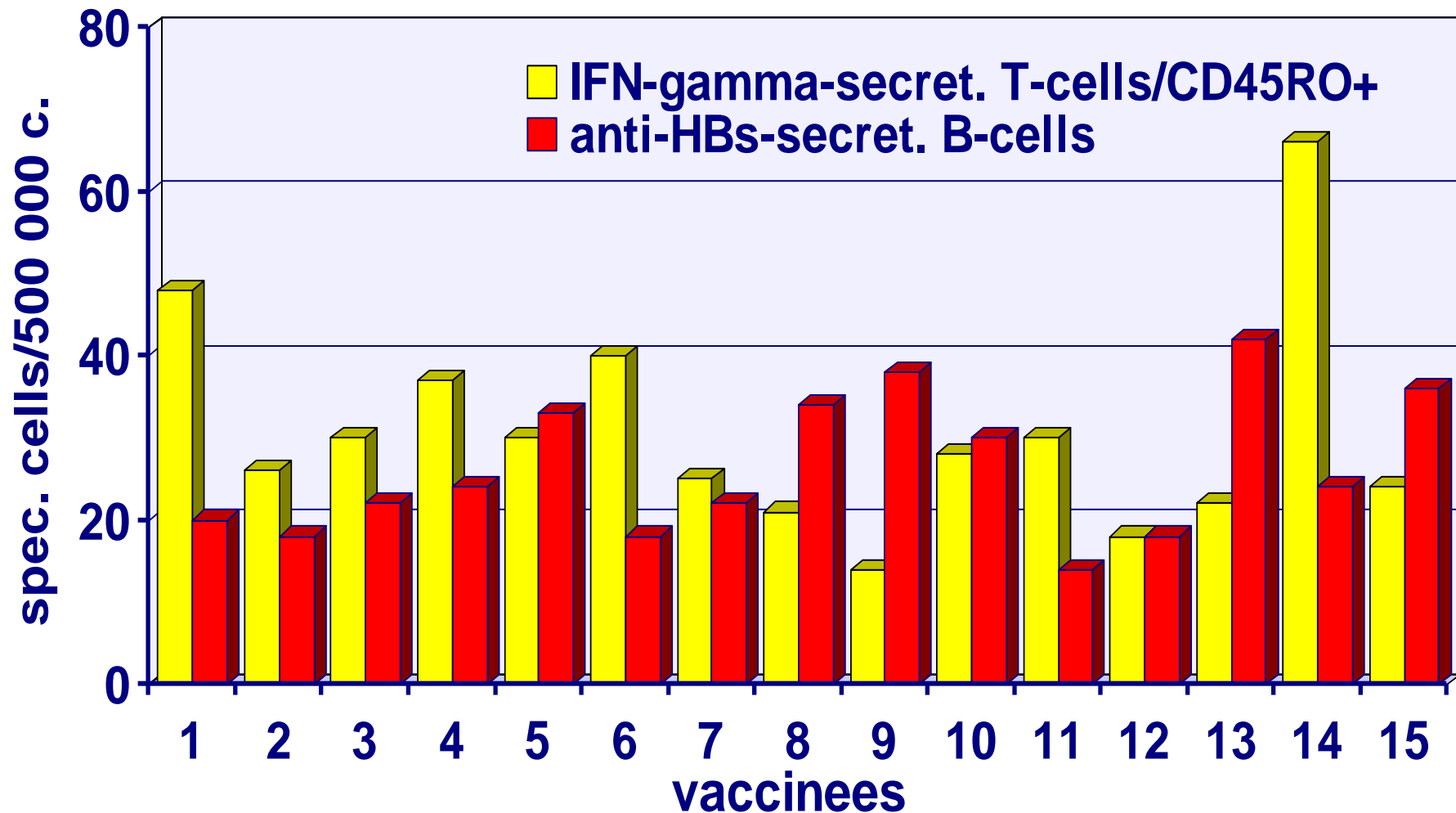


Comment pouvons-nous prouver la présence d'une mémoire immunologique ?

* Méthodes pour démontrer la mémoire immunologique après la vaccination HepB

- Réponse anamnestique anti-HBs après la revaccination
- Mise en évidence de cellules B sécrétrices d'anti-HBs in vitro (ELI-spot)
- **Démonstration de lymphocytes T spécifiques de l'AgHBs**
 - prolifération assays
 - cytokine secreting cells (ELI-spot)
 - intracellular cytokines (FACS-analysis)

Démonstration de cellules mémoire T et B



Information pour l'élaboration de la Politique d'immunisation

2002 update (WHO/V&B/02.28, printed: March 2003)

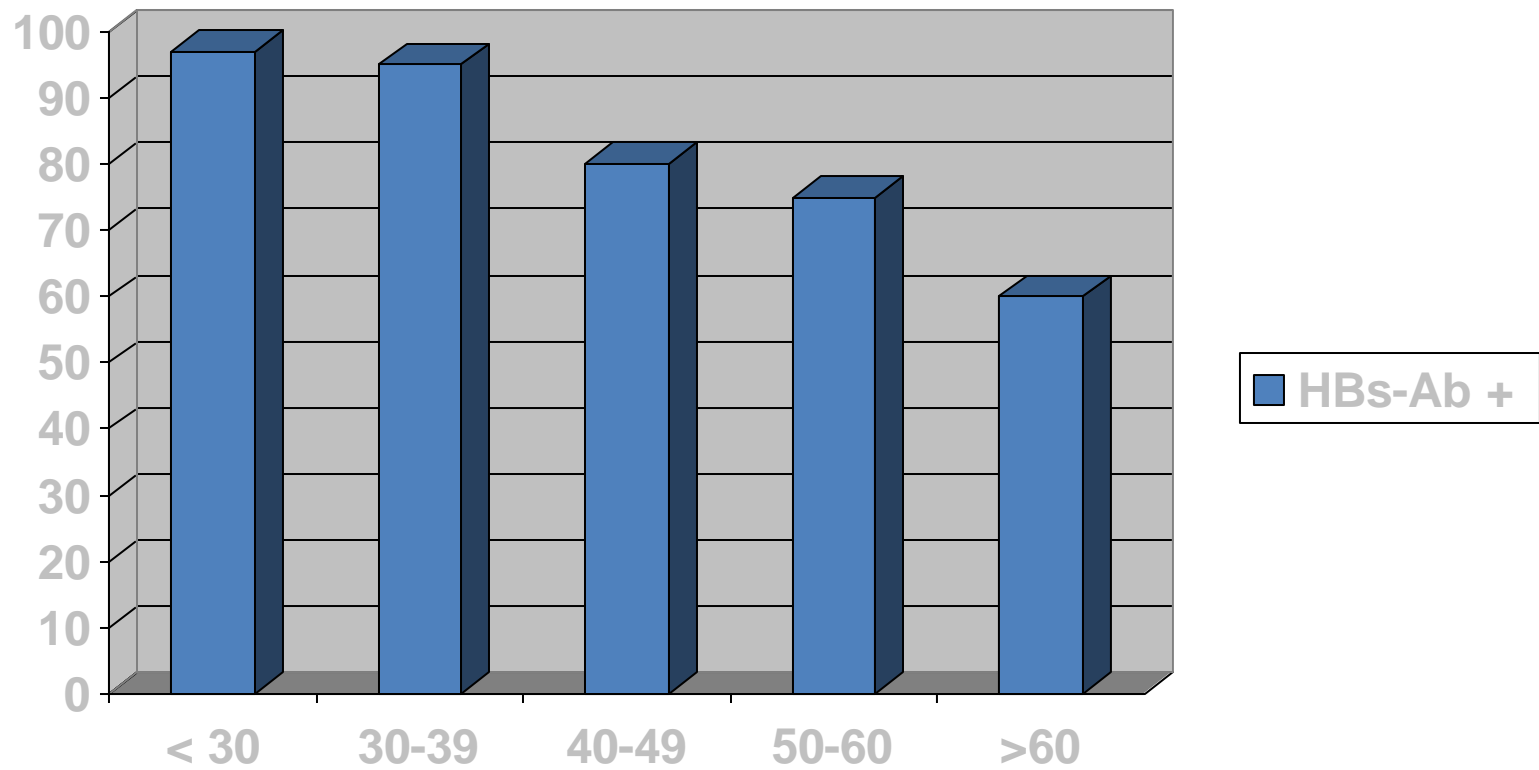
Administration summary

Type of vaccine	Recombinant DNA or plasma-derived
Number of doses	Three doses given by the intramuscular route into upper thigh of infant and deltoid muscle of adult
Schedule	Several options (see above)
<u>Booster</u>	<u>None</u>
Contraindications	Anaphylactic reaction to a previous dose
Adverse reactions	Local soreness and redness, rarely anaphylactic reaction
Special precautions	Birth dose must be given if there is a risk of perinatal transmission

Amélioration du vaccin pour les non ou faibles répondeurs

- **Ces populations non ou faibles répondeurs sont :**
 - l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge (ceci est notable dès 40 ans)
 - les individus séropositifs au VIH
 - les personnes immunodéprimées
 - les sujets atteints de défaillance rénale chronique (dialysés) qui peuvent répondre moins bien et exigent des doses plus importantes de vaccin ou des injections plus fréquentes
 - les individus alcooliques
 - les personnes HLA DR3+ ou DR7+ : cette non-réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires
 - Le tabagisme et l'obésité sont aussi des facteurs favorisant la non-réponse au vaccin
 - MUTANTS...

Immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B selon l'âge



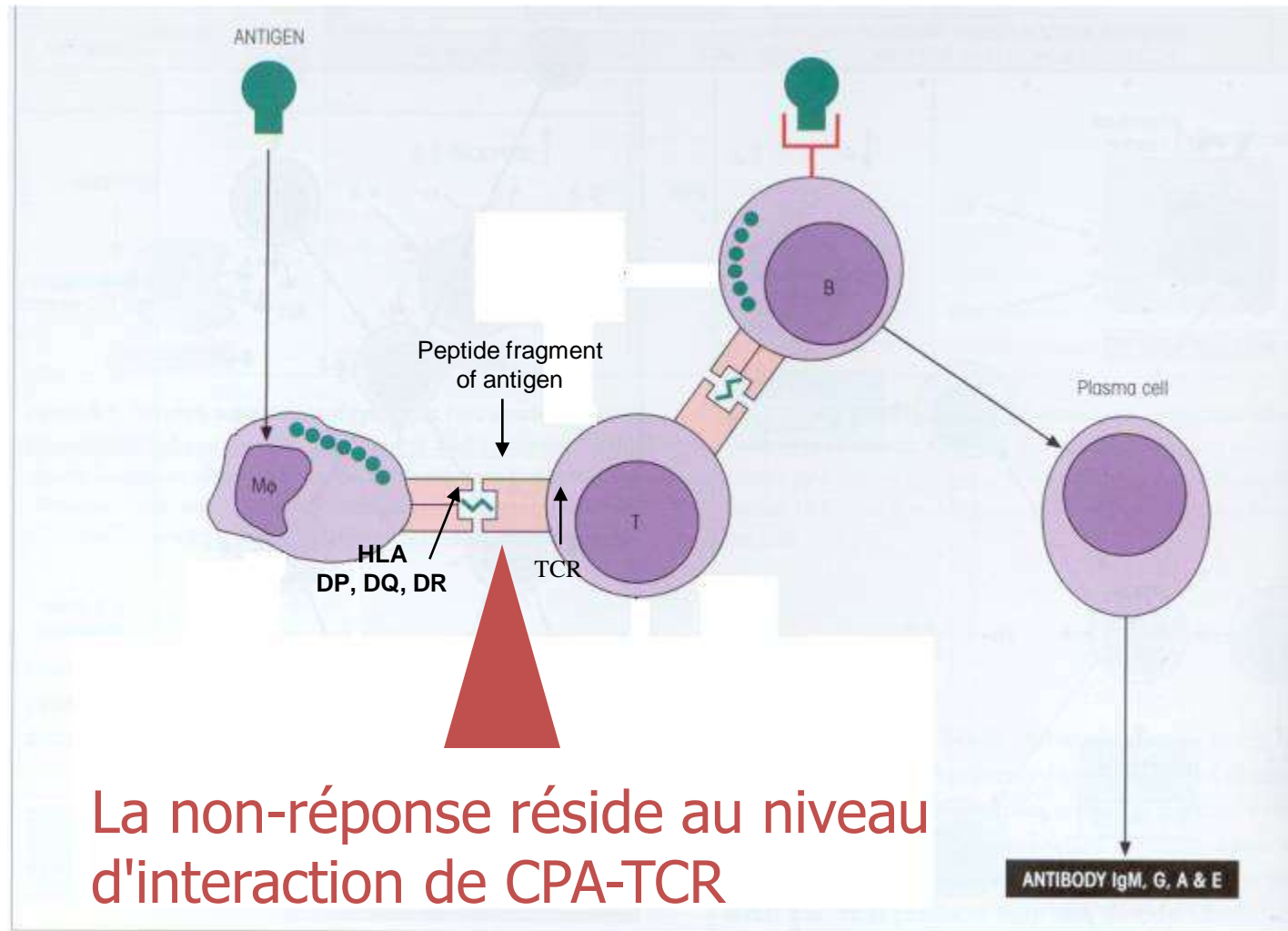
Host Genetic Factors and Vaccine-Induced Immunity to HBV Infection: Haplotype Analysis

Kelli K. Ryckman^{1,2}, Katherine Fielding³, Adrian V. Hill⁴, Maimuna Mendy⁵, Pura Rayco-Solon⁶, Giorgio Sirugo⁷, Marianne A. van der Sande^{5,8}, Pauline Waight⁵, Hilton C. Whittle⁵, Andrew J. Hall³, Scott M. Williams^{1*}, Branwen J. Hennig⁶

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a significant health burden world-wide, although vaccines help decrease this problem. We previously identified associations of single nucleotide polymorphisms in several candidate genes with vaccine-induced peak antibody level (anti-HBs), which is predictive of long-term vaccine efficacy and protection against infection and persistent carriage; here we report on a haplotype-based analysis. A total of 688 SNPs from 117 genes were examined for a two, three and four sliding window haplotype analysis in a Gambian cohort. Analysis was performed on 197 unrelated individuals, 454 individuals from 174 families, and the combined sample (N=651). Global and individual haplotype association tests were carried out (adjusted for covariates), employing peak anti-HBs level as outcome. Five genes (*CD44*, *CD58*, *CDC42*, *IL19* and *IL1R1*) had at least one significant haplotype in the unrelated or family analysis as well as the combined analysis. Previous single locus results were confirmed for *CD44* (combined global $p=9.1 \times 10^{-5}$ for rs353644-rs353630-rs7937602) and *CD58* (combined global $p=0.008$ for rs1414275-rs11588376-rs1016140). Haplotypes in *CDC42*, *IL19* and *IL1R1* also associated with peak anti-HBs level. We have identified strong haplotype effects on HBV vaccine-induced antibody level in five genes, three of which, *CDC42*, *IL19* and *IL1R1*, did not show evidence of association in a single SNP analyses and corroborated the majority of these effects in two datasets. The haplotype analysis identified associations with HBV vaccine-induced immunity in several new genes.

La Production d'anticorps, nécessite une coopération entre les cellules T, B, et CPA

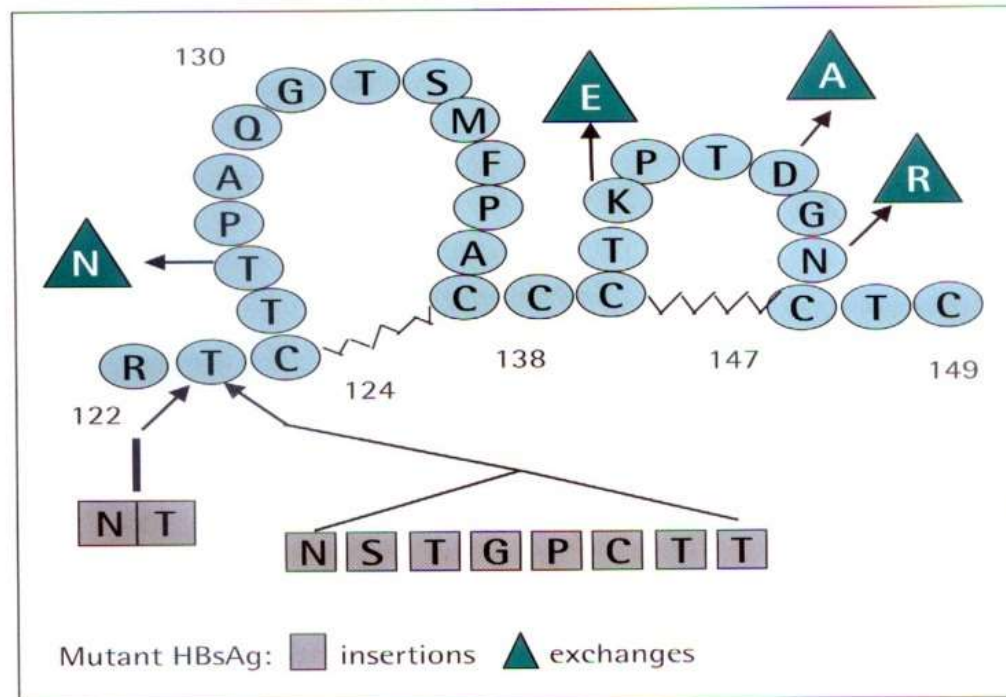


Réponses au vaccin HepB: Rôle des gènes HLA

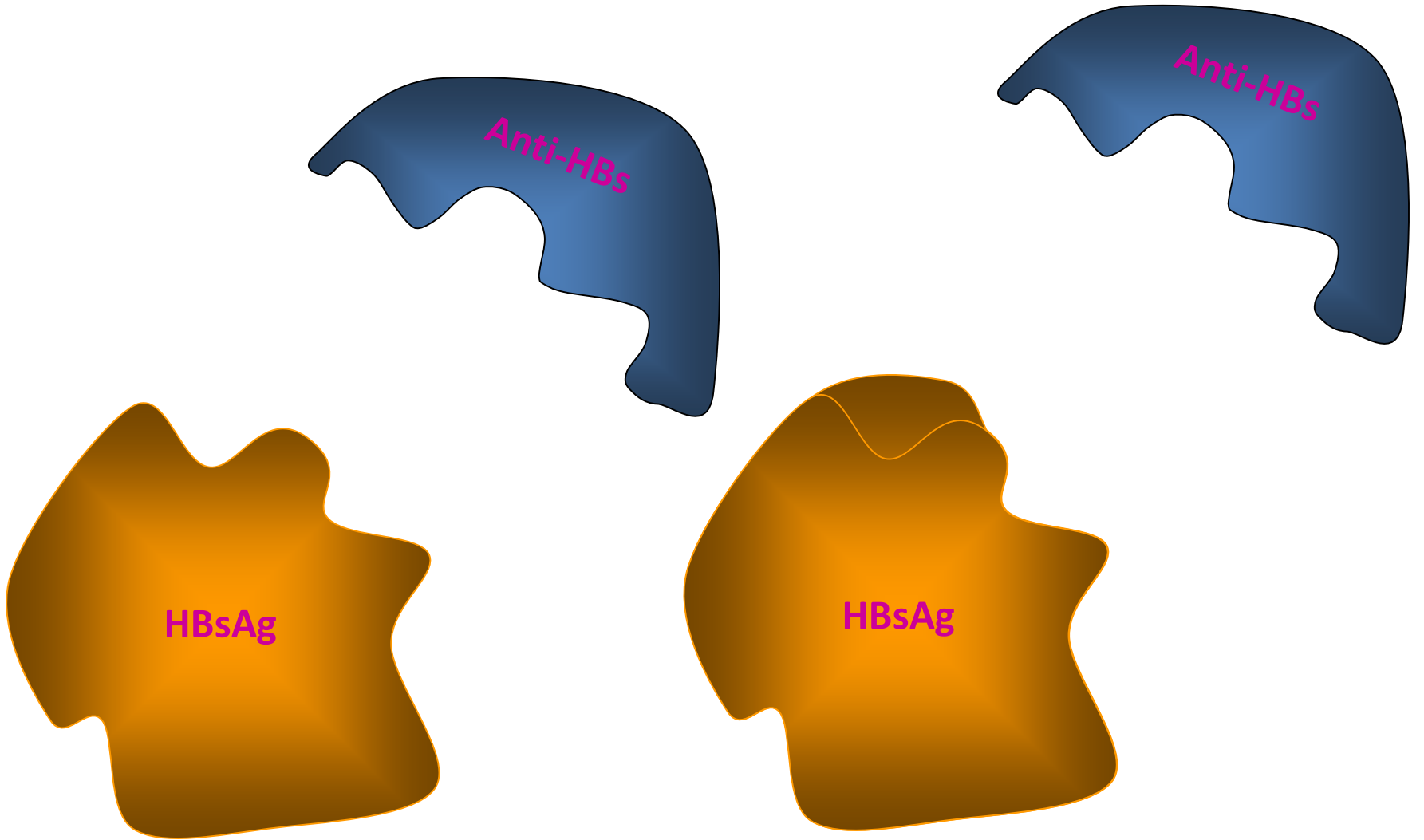
Good Responders	Non-responders
DRB1*010- DR5 DPB1*040- DQB1*0301 DQB1*0501.....	DRB1*07 DPB1*1101 DQB1*020-

Mutants Échappant au Vaccin

- Mutations du gène S codant pour l'AgHBs
- Infection due à des mutants chez les vaccinés



- 145. aa: Glysin → Arjinin (G 145 R)



Transplacental passage of hepatitis B virus DNA from hepatitis B e antigen-negative mothers and delayed immune response in newborns.

Badur S, Lazizi Y, Uqurlu M, Perk Y, Ilter O, Aydinli K, Pillot J.

J Infect Dis 1994;169: 704

Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an *in utero* passage of hepatitis B virus DNA

Y. Lazizi*, S. Badur†, Y. Perk‡, O. Ilter‡ and J. Pillot*

Vaccine 1997;15: 1095

- **Les nouveau-nés non répondeurs sont infectés *in utero***

Vaccination: erreur médicale du siècle?

La vaccination en général, celle contre l'hépatite B en particulier, suscite des controverses animées. Une conférence parle d'«erreur médicale du siècle».

Voici quelques semaines à peine qu'il se révérait à un français à la Santé innocent la suspension de la vaccination systématique contre l'hépatite B des adolescents dans les collèges français. Comme aucun avis définitif n'est attendu de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la France estime qu'il n'est pas possible d'assurer que cette vaccination puisse révéler ou faciliter la survenue d'incidents au système immunitaire normal telles que la spondylite et plaques, malgré l'absence de preuves dans les sérologues. La campagne d'information menée par plusieurs associations, dont le Réseau français Hépatite B (Ravhb) qui re-

de 2 millions qués, les plus épidémiques de variole, diphtérie et polio ont disparu après l'introduction des vaccins.

Dans les pays industrialisés, où les conditions d'hygiène et de nutrition sont élevées, un certain nombre de vaccins obligatoires sont administrés à de très jeunes enfants comme des maladies qui normalement n'apparaissent jamais. Dans les pays pauvres où l'immunité est faible et où les conditions d'hygiène et de nutrition sont faibles, les organismes affaiblis ont pu être victimes de réactions au même des attaques virales faibles qui représentent les composants de vaccins et d'un système immunitaire.

L'homme. Les conséquences pour les générations futures sont étonnantes, si l'on imagine qu'un individu immunitaire affaibli va favoriser une explosion de cette maladie. Quant aux virus vaccinaux, ils sont si peu agressifs, ils survivent des épidémies de l'enfance, même s'ils sont à la base des virus finies.

A qui profite le crime?

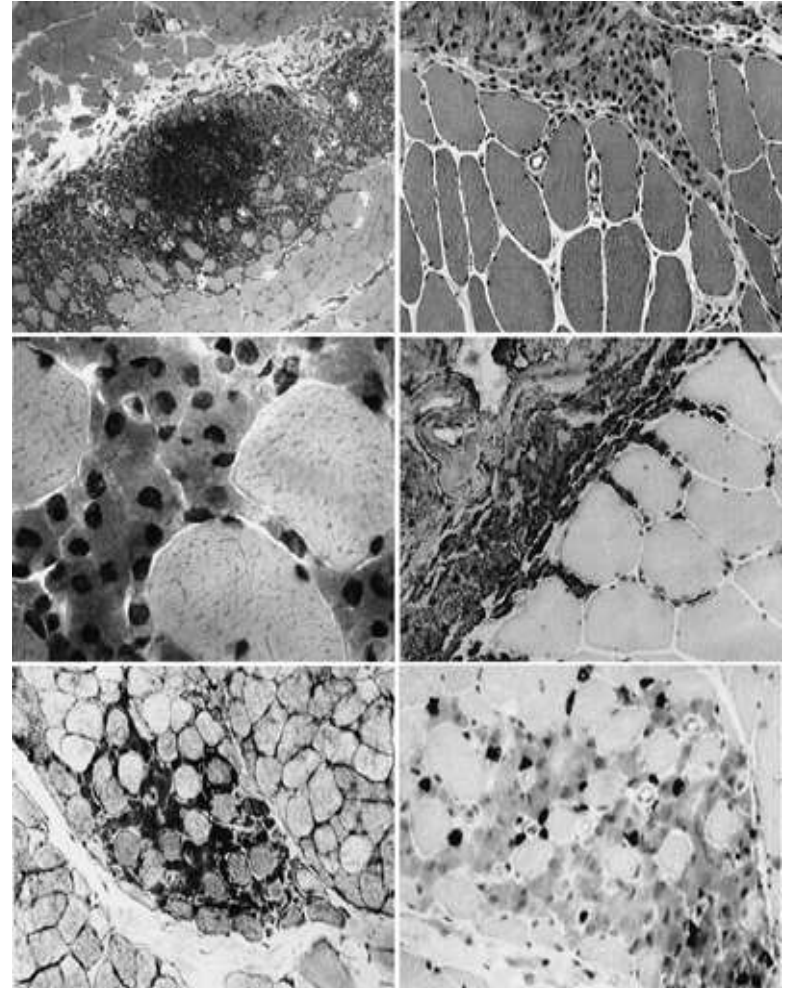
Les anciens collaborateurs de Paul Young, l'ancien qui était un médecin, un biologiste, mais simple citoyen, récupère à son compte l'investissement du pétrole vaccinal mis en jeu par l'État. Surtout et en parallèle, les bureaux français se sont réunis pour discuter d'un nouveau droit de veto. Aujourd'hui il se trouve que certains pouvoirs publics ont été surpris dans les années miliaires de se retrouver à la tête de la fabrication de vac-



Effets indésirables et controverses

Concernant l'adjuvant

- Un soupçon de corrélation a été soulevé, prétendant que **l'hydroxyde d'aluminium**, serait à l'origine de la myofasciite à macrophages
- l'ANSM considère cependant qu'il n'est pas démontré que la myofasciite à macrophages soit autre chose qu'un phénomène histologique local et ait des effets cliniques: pas de lien entre l'hydroxyde d'aluminium et le myofasciite à macrophages

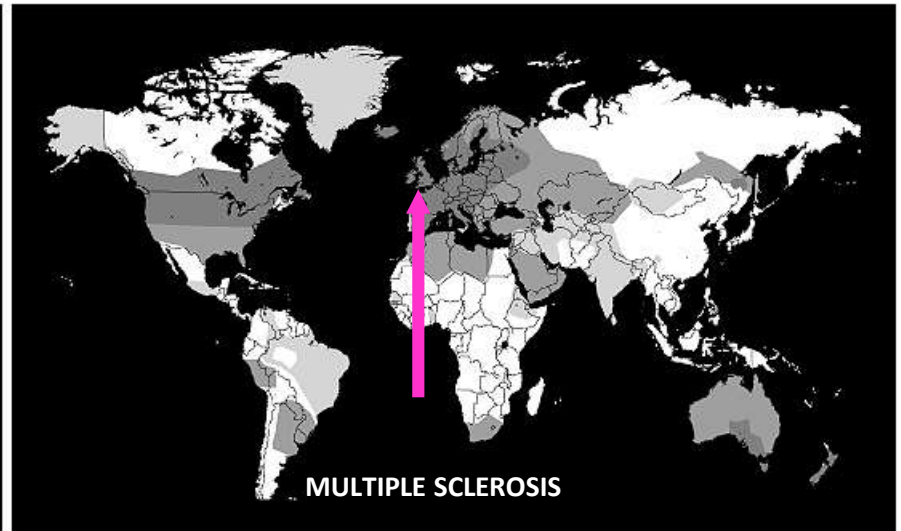
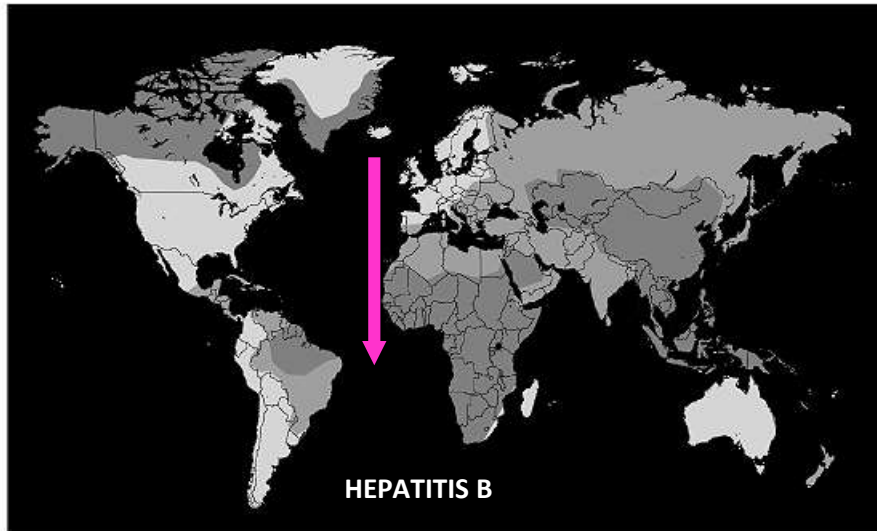


Effets indésirables et controverses

Concernant le vaccin

- **Suspicion de Sclérose en plaques:**
En février 2001, deux études , publiées dans la revue *New England Journal of Medicine* n'ont pas retrouvé d'association entre le vaccin de l'hépatite B et l'apparition de sclérose en plaques.
- **Suspicion d'atteintes démyélinisantes centrales:** le nombre de cas d'atteintes démyélinisantes centrales par rapport au nombre de cas attendus sans vaccin est peu ou pas significatif suivant les études.
- **Thiomersal**
 - Les propriétés pharmacologiques de l'éthyl mercure (thiomersal) et du méthyl mercure sont différents
 - *Deux grandes études épidémiologiques confirment l'innocuité des vaccins contenant du thiomersal*
 - *Aucune preuve de toxicité des vaccins contenant du thiomersal*
 - *Aucune raison de modifier les pratiques d'immunisation actuelles*





Infection à HB et Répartition de l'incidence de la SP par pays



HBV Carrier rate*

8-20%	High
2-7%	Intermediate
0.5-2%	Low
-	Unknown

Endemicity areas

	High
	Intermediate
	Low
	Unknown

MS Prevalence**

30-120/100 000
5-29/100 000
<5/100 000
-

Thio -
vaccin

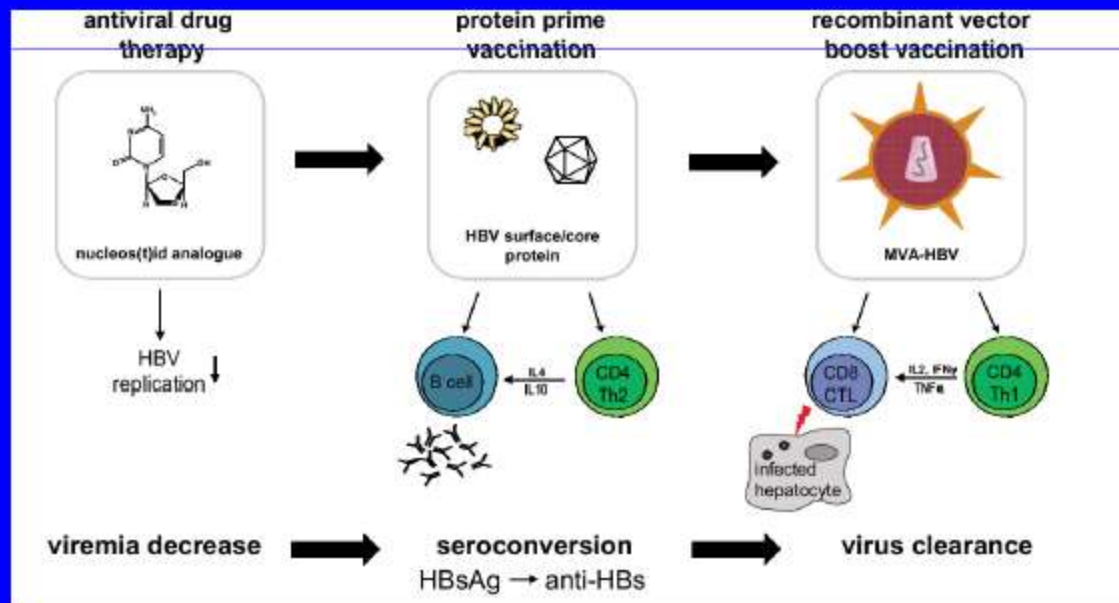
Albania		Engerix		
Andorra	hbvaxpro	Engerix		
Armenia				Euvax B
Austria	Hbvaxpro	Engerix		
Azerbaijan		Engerix		
Belarus				
Belgium	Hbvaxpro	Engerix		
Bosnia and Herzegovina		Engerix		
Bulgaria		Engerix		Euvax B
Croatia		Engerix		
Czech Republic		Engerix		
Denmark	Hbvaxpro	Engerix		
Estonia	DNA recombinant***			
Finland	Hbvaxpro	Engerix		
France	Hbvaxpro	Engerix	Genhevac	
Georgia				
Germany	Hbvaxpro	Engerix		
Greece	Hbvaxpro	Engerix		
Hungary	MVD/Recc	Engerix		MVD**
Iceland				
Ireland	Hbvaxpro	Engerix		
Israel		Engerix		
Italy	Hbvaxpro	Engerix		
Kazakhstan				
Kyrgyzstan				Euvax B
Latvia		Engerix		Euvax B
Lithuania		Engerix		
Luxembourg	Hbvaxpro	Engerix		
Malta		Engerix		
Monaco	Hbvaxpro	Engerix		
Netherlands	Hbvaxpro	Engerix		
Norway	Hbvaxpro	Engerix		
Poland	MVD/Recc	Engerix		MVD**
Portugal	Hbvaxpro	Engerix		
Republic of Moldova		Engerix		Euvax B
Romania		Engerix		
Russian Federation		Engerix		
San Marino	Hbvaxpro	Engerix		
Slovak		Engerix		
Slovenia		Engerix		
Spain	Hbvaxpro	Engerix		
Sweden	Hbvaxpro	Engerix		
Switzerland	Hbvaxpro	Engerix		HBVaxI**
Tajikistan				
TFYR Macedonia				
Turkey	MSD	Engerix		MVD**
Turkmenistan				

Thio+
vaccin

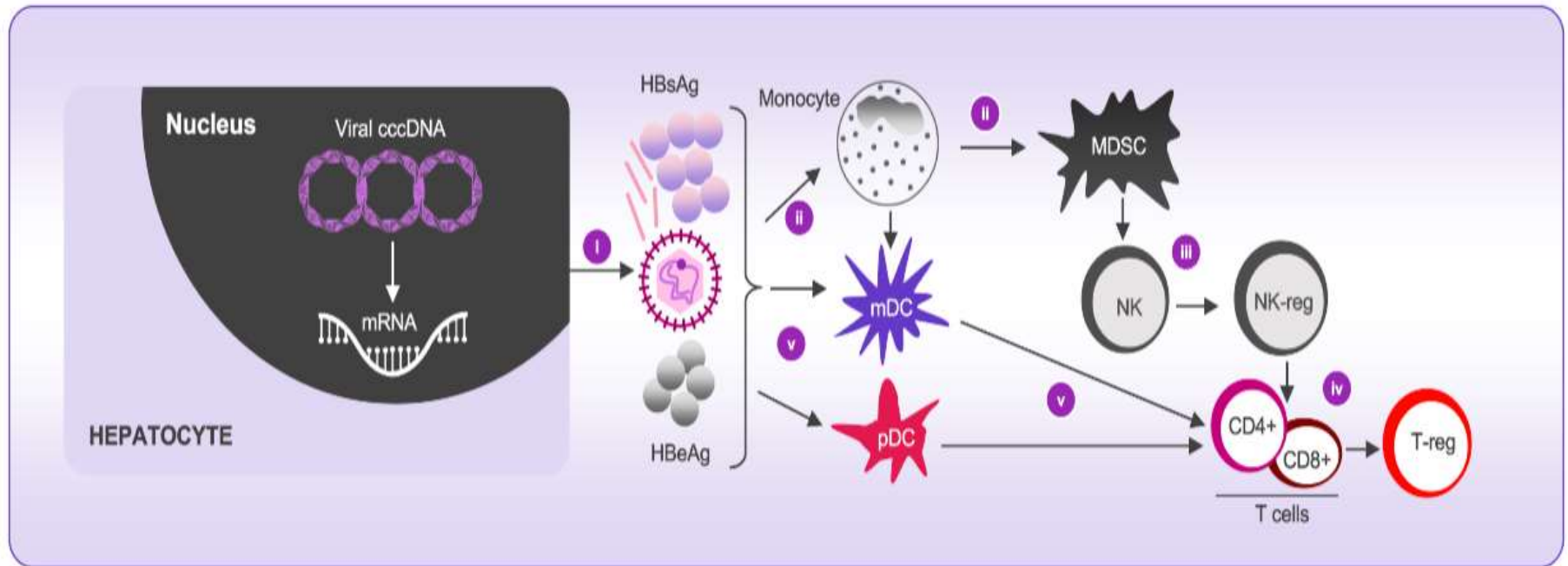
***simultaneous availability of thio+ and thio-free from same company

Vaccination thérapeutique

- échoué dans le passé
- combinaison avec un agent qui contrôle la virémie, antigénemia



L'immunosuppression induite par l'hépatite B entraîne une infection persistante



L'exposition à long terme à une concentration élevée d'antigènes du VHB est une cause directe de tolérance immunitaire spécifique des lymphocytes T et d'épuisement spécifique des lymphocytes T

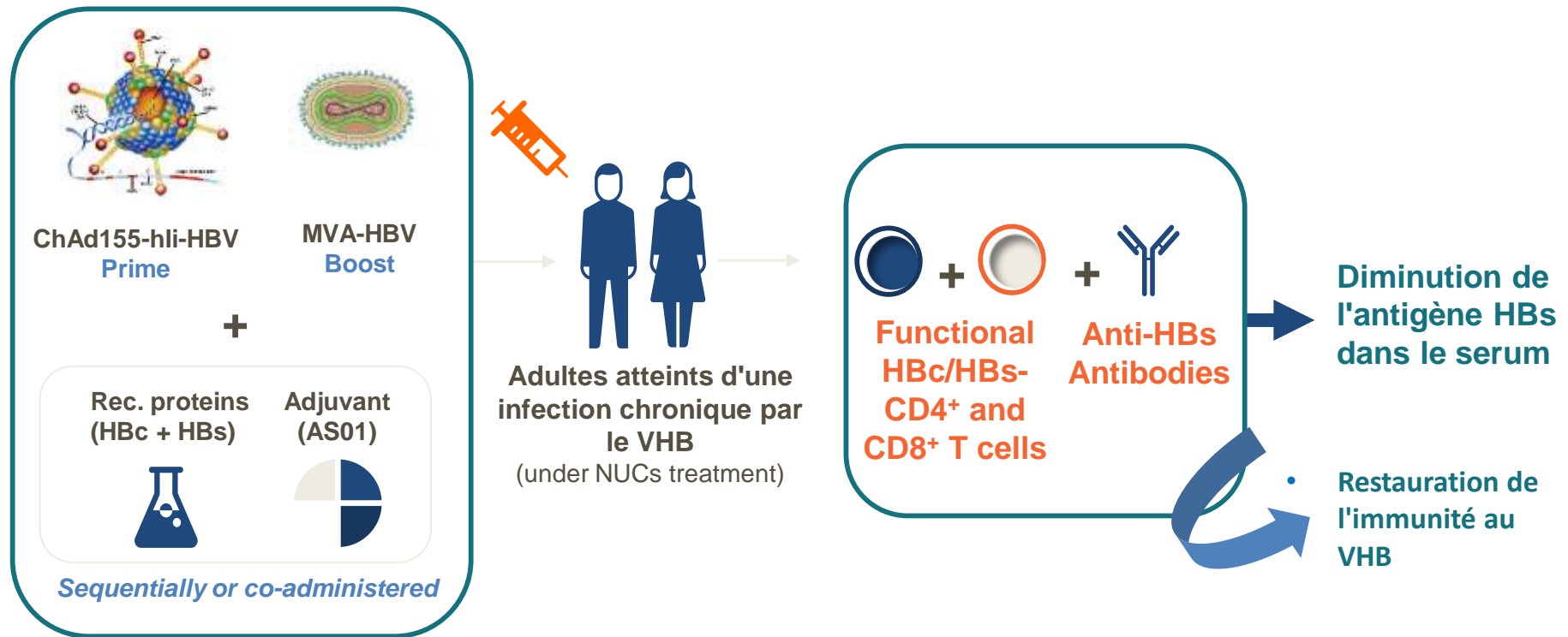
Les cellules immunitaires sont incapables de contrôler l'infection, conduisant à l'état de persistance du VHB

Recreated with permission under Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license.

Li TY, et al. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (27): 3527-3537

DNA = Deoxyribonucleic acid, ccc = Covalently closed circular; HBsAg = Hepatitis B surface Antigen; HBeAg = Hepatitis B envelope Antigen, mRNA = messenger Ribonucleic acid; MDSC = Myeloid derived suppressive cells; DC = Dendritic cells; NK = Natural killer cell; T-reg = Regulatory T cell

CHB Immunothérapie ciblée (CHB-TI): Monothérapie





2030  



- En mai 2016, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté **la première Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2020**.
- Il y était proposé d'éliminer la menace pour la santé publique que constitue l'hépatite virale **d'ici à 2030** (à savoir, réduction de 90 % des nouvelles infections chroniques et réduction de 65 % de la mortalité, par rapport au niveau de référence de 2015).
- **En mai 2022**, la 75ème Assemblée mondiale de la Santé a pris note d'un nouvel ensemble intégré de Stratégies mondiales du secteur de la santé **contre le VIH, l'hépatite virale et les infections sexuellement transmissibles pour la période 2022-2030**.

