

AVIS

relatif à la vaccination contre l'hépatite B des femmes à Mayotte et en particulier des femmes enceintes

28 juin 2013

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu de la Direction générale de la santé le 13 mars 2013, une saisine relative à la vaccination contre l'hépatite B des femmes à Mayotte et en particulier des femmes enceintes.

Cette demande fait suite à la décision de l'Agence régionale de santé Océan indien de ne plus financer les vaccins contre l'hépatite B prescrits aux femmes enceintes sans marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B, suivies dans les centres de Protection maternelle et infantile (PMI) du département de Mayotte.

Il est demandé au HCSP d'étudier :

- la pertinence de vacciner systématiquement contre l'hépatite B les femmes enceintes séronégatives qui n'appartiendraient pas à un groupe à risque, avec la question complémentaire de l'interférence de cette vaccination réalisée au cours de la grossesse sur la qualité de la réponse vaccinale du nouveau-né ;
- le schéma vaccinal et la période optimale pour réaliser une vaccination durant la grossesse en cas de recommandation vaccinale ;
- et, de façon plus large, l'opportunité de modifier la politique vaccinale concernant les adultes, dans le contexte épidémiologique de l'hépatite B dans ce département, en élargissant la population cible de la vaccination au-delà des personnes avec un risque élevé d'exposition, en complément de la vaccination de tous les nourrissons et pré-adolescents.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

➤ Les données épidémiologiques disponibles

▪ Prévalence de l'hépatite B à Mayotte

Il n'existe pas de données récentes concernant la prévalence du portage de l'antigène HBs (AgHBs) en population générale à Mayotte. Toutefois, bien que partielles et/ou issues de populations spécifiques, les données disponibles permettent d'estimer que l'île se situe en zone d'endémicité intermédiaire pour l'hépatite B. En 2012, les données de PMI concernant le dépistage systématique de l'AgHBs au cours de la grossesse montraient une prévalence de 3,7 % chez les femmes enceintes (étude réalisée chez 6 700 femmes). Ce taux est proche de celui trouvé lors de l'étude rétrospective menée chez les femmes enceintes suivies à l'hôpital et les PMI de Mamoudzou entre 1994 et 2007, avec alors une prévalence de l'AgHBs estimée à 3,2 % dans cette population [1]. Ni les données issues de PMI ni celles de l'étude rétrospective ne renseignent toutefois sur le pays de naissance des mères. Des données issues d'une enquête menée en 2003 au Centre de dépistage anonyme de Mamoudzou parmi les personnes venant consulter, retrouvent une prévalence de l'AgHBs estimée à 3,19 %. Depuis, l'analyse des rapports d'activité de ce même centre

permettent d'évaluer la prévalence de l'AgHBs à 3,5 % en 2009 et 2011, et 3 % en 2012 [2] (NB : En 2012, parmi les 2 121 personnes ayant consulté au CDAG, 51 % étaient des femmes, 7 % étaient originaires de métropole ; les autres étaient originaires de pays d'endémicité intermédiaire ou élevée), parmi les personnes porteuses de l'AgHBs, aucune n'était originaire de métropole, 29 % étaient originaires de Mayotte, 54 % d'Anjouan ou des Comores, les autres étant originaire d'Afrique subsaharienne ou de Madagascar. Enfin, les services de médecine du travail de l'île ont réalisé en 2012 un dépistage de l'AgHBs auprès de 592 employés territoriaux, au sein desquels 2,7 % étaient positifs.

▪ Données de couverture vaccinale

En 2010, une enquête de couverture vaccinale hépatite B par sondage en grappe à 2 degrés (protocole OMS) a été réalisée dans la population des enfants et adolescents résidant à Mayotte [3]. La couverture vaccinale est estimée à 95 % chez les enfants âgés de 2-4 ans, 91 % chez les 7-10 ans et 75 % chez les 14-15 ans.

En complément de ces données, il faut souligner que les résultats de l'étude rétrospective chez les femmes enceintes précédemment citée [1] montraient une bonne prise en charge à la maternité des enfants nés de mère AgHBs positives, avec 83 % des nourrissons ayant reçu une sérovaccination complète.

➤ Les caractéristiques du calendrier vaccinal pour Mayotte

Le calendrier vaccinal recommandé à Mayotte pour les nourrissons prévoit de démarrer la vaccination contre l'hépatite B dès la naissance quel que soit le statut AgHBs de la mère en association avec le BCG. La 2^e dose de vaccin hépatite B est recommandée à l'âge de 2 mois et le rappel à l'âge de 11 mois.

Tableau du calendrier vaccinal recommandé à Mayotte en population générale jusqu'à l'âge de 18 mois

Ages	Calendrier vaccinal général	Calendrier vaccinal à Mayotte
Naissance	BCG (enfants à risque)	BCG, Hép. B (1)
2 mois	DTCaP Hib (1), HépB (1) Pn13 (1)	DTCaP Hib (1), Hép. B (2), Pn13 (1)
4 mois	DTCaP Hib (2), Hép. B (2) Pn13 (2)	DTCaP Hib (2), Pn13 (2)
11 mois	DTCaP Hib (rappel), Hép. B (rappel) Pn13 (rappel)	DTCaP Hib (rappel), Hép. B (rappel) Pn 13 (rappel)
12 mois	ROR (1), Méningocoque C	ROR (1), Méningocoque C
16-18 mois	ROR (2)	ROR (2)

(1) 1^{ère} dose - (2) 2^{ème} dose

DTCaP : vaccin contre diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire et poliomyélite ; Hib : vaccin contre *Haemophilus influenzae b* ; Hép. B ; vaccin contre l'hépatite B ; Pn13 : vaccin 13-valent contre le pneumocoque ; FJ : vaccin contre la fièvre jaune ; ROR : vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

➤ **Les éléments du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins hépatite B concernant notamment la grossesse**

Le libellé de la rubrique « Grossesse » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins hépatite B est :

▪ **ENGERIX B® [4] (21/03/13)**

L'effet de l'AgHBs sur le développement fœtal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, des effets néfastes chez le fœtus ne sont pas attendus.

ENGERIX B® ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

▪ **Vaccin GENHEVAC B® PASTEUR [5] (06/05/09)**

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vaccin contre l'hépatite B lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Cependant, la découverte d'une grossesse ne constitue pas l'argument pour différer une vaccination nécessaire, ni pour interrompre un programme vaccinal justifié.

▪ **HBVAXPRO® [6] (11/07/2012)**

Il n'y a pas de donnée clinique sur l'utilisation d'HBVAXPRO® chez la femme enceinte.

L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée que si le bénéfice est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

➤ **La politique vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B dans les pays de moyenne et haute endémicité**

Fin 2011, la vaccination contre l'hépatite B avait été introduite dans le calendrier de vaccination systématique des enfants de 180 pays (93 %) ; 94 (52 %) de ces pays ont recommandé l'administration d'une première dose dans les 24 heures suivant la naissance pour prévenir la transmission périnatale du virus de l'hépatite B. A l'exception des Etats-Unis situés en zone de faible endémicité, tous les pays ayant adopté cette stratégie sont situés dans les zones d'endémicité intermédiaire ou élevée. Aucun pays à ce jour ne recommande la vaccination des femmes enceintes [7].

➤ **Le bénéfice éventuel pour la mère et pour l'enfant d'une vaccination pendant la grossesse**

▪ La vaccination contre l'hépatite B au cours de la grossesse aurait l'avantage de protéger la mère contre cette maladie. Toutefois, une femme enceinte n'est pas plus à risque vis-à-vis de l'hépatite B qu'une femme du même âge non enceinte. La stratégie vaccinale française contre l'hépatite B pour les adultes est ciblée sur les personnes à risque [calendrier vaccinal en cours]. Vacciner les femmes enceintes de manière systématique remettrait en cause cette stratégie.

▪ La vaccination de la mère pendant la grossesse aurait l'avantage de protéger le nouveau-né dès sa naissance (voire *in utero*) grâce aux anticorps maternels transmis. Selon le calendrier vaccinal spécifique de Mayotte (par ailleurs bien appliqué), le nouveau-né sera vacciné à la naissance et recevra une seconde dose à l'âge de 2 mois. De ce fait, il sera protégé dans le courant du 3^e mois de vie. La protection additionnelle conférée par la vaccination de sa mère pendant la grossesse couvrirait donc une période courte durant laquelle l'enfant n'est pas à risque en l'absence de porteur chronique de l'AgHBs dans son environnement familial.

Ainsi, la vaccination des femmes enceintes contre l'hépatite B n'apporte pas de bénéfice significatif, ni pour la mère, ni pour l'enfant.

➤ **La possible interférence entre les anticorps maternels transmis et la réponse du nouveau-né à la vaccination contre l'hépatite B**

L'inhibition de la réponse vaccinale du nourrisson par les anticorps maternels transmis a été démontrée vis-à-vis de vaccins vivants atténués (rougeole, vaccin polio oral). Une inhibition de la réponse vaccinale a également été démontrée vis-à-vis de vaccins inactivés tels que coqueluche, tétanos, diphtérie, *Haemophilus influenza* de type b et hépatite A [8]. Concernant les vaccins inactivés, le mécanisme de l'induction de cette hyporéactivité n'est pas complètement compris [9].

Ce phénomène d'hyporéponse a également été démontré avec le vaccin hépatite B dans une étude réalisée en Chine [10]. Les auteurs ont comparé la réponse immune vis-à-vis du vaccin contre l'hépatite B administré à la naissance puis à l'âge de 1 et 6 mois chez 41 enfants nés de mère présentant des anticorps anti-HBs et chez 30 enfants nés de mère n'ayant pas d'anticorps anti-HBs. Les 41 enfants nés de mère ayant des anticorps anti-HBs avaient tous des anticorps anti-HBs à la naissance. Deux mois après la seconde injection, les 30 enfants nés de mère anticorps anti-HBs- avaient un taux d'anticorps anti-HBs significativement plus élevé que ceux nés de mère anticorps anti-HBs+ (191,1 mUI/ml versus 96,2 mUI/ml, $p= 0.018$). Un mois après la 3^e dose, il n'existait plus de différence entre les deux groupes. Cependant, bien que tous atteignent le seuil de protection, les enfants dont le taux d'anticorps anti-HBs maternel était $> 1\ 000$ mUI/ml ont une réponse immune significativement diminuée.

Il apparaît donc que les anticorps anti-HBs maternels transmis interfèrent avec la réponse immune au vaccin contre l'hépatite B, ce qui pourrait affecter la durée de protection conférée par le vaccin, notamment chez ceux qui présentaient un taux élevé d'Ac maternels transmis.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique considère :

- **qu'il n'y a aucun argument pour vacciner contre l'hépatite B les femmes enceintes ni pour modifier la politique de vaccination contre l'hépatite B des adultes à Mayotte.**

et il recommande que :

- **la politique de vaccination contre l'hépatite B soit appliquée à Mayotte conformément aux recommandations du calendrier vaccinal en vigueur à savoir :**
- **la vaccination généralisée des nourrissons avec l'administration de la première dose de vaccin dans les 24 premières heures de vie ;**
 - **le rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus ;**
 - **à partir de l'âge de 16 ans, l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;**
 - **le dépistage systématique de l'AgHBs chez la femme enceinte et l'application du programme de sérovaccination pour les nouveau-nés nés de mères porteuses de l'AgHBs.**

Le CTV a tenu séance le 20 juin 2013 : 9 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 28 juin 2013 : 8 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

- [1] Chakvetadze C et al. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine* 2011; 29(16): 2846-49.
- [2] Rapports d'activité du CDAG Mayotte 2009, 2011 et 2012.
- [3] Solet JL, et al. Enquête de couverture vaccinale à Mayotte (France) en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2013; 6: 49-52.
- [4] ENGERIX B. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62279329&typedoc=R&ref=R0220543.htm> (consulté le 20/06/2013).
- [5] Vaccin GENHEVAC B PASTEUR.
Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62493849&typedoc=R&ref=R0165317.htm> (consulté le 20/06/2013).
- [6] HBVAXPRO : EPAR product information
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000373/WC500046816.pdf (consulté le 20/06/2013).
- [7] Site OMS : http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html, consulté le 06 mai 2013.
- [8] Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001; 19: 331-46.
- [9] Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 2003; 21: 3406-12.
- [10] Hu Y, Wu Q, Xu B, Zhou Z, Wang Z, Zhou YH. Influence of maternal antibodies against hepatitis B surface antigen on active immune response to hepatitis B vaccine in infants. *Vaccine* 2008; 26: 6064-67.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 28 juin 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr