

Chapitre 1

Recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B

Mise à jour décembre 1997
Office fédéral de la santé publique
Commission suisse pour les vaccinations (CSV)¹
Groupe suisse d'experts pour l'hépatite virale (SEVHEP)²

L'essentiel en bref

1. Vaccination généralisée de tous les adolescents âgés de 11 à 15 ans
2. Vaccination des personnes de tous âges exposées à un risque d'infection (annexes 1 et 3)
3. Dépistage prénatal systématique et vaccination des nouveau-nés de mères positives pour l'antigène HBs (annexe 2)

Epidémiologie en Suisse

Prévalence

- 0,3%: environ 20 000 infections chroniques (porteurs HBsAg)

Incidence

- 200-500 déclarations d'hépatite B aiguë par année
- 2000-3000 nouvelles infections par année
- 80% des hépatites B aiguës surviennent entre 15 et 40 ans
- Incidence maximale entre 20 et 24 ans

Voies de transmission

- sexuelle
- parentérale (sang, seringues usagées)
- verticale: transmission de la mère infectée à l'enfant à la naissance
- horizontale non-sexuelle: contact étroit avec une personne infectée (vie en ménage commun)

Conséquences, complications, hospitalisations et décès

- 90% des infections acquises à la naissance évoluent vers une infection chronique (si mère HBeAg positive)
- 5-(10)% des infections aiguës chez l'adulte évoluent vers une infection chronique
- 15-25% des infections chroniques sont suivies de complications hépatiques menant au décès (cirrhose, hépatocarcinome)
- 200 hospitalisations par année pour hépatites aiguës
- 40-80 décès par année (7-12 hépatites fulminantes, le reste: cirrhoses, hépatocarcinomes)

¹ Commission suisse pour les vaccinations (CSV):

G. Bachmann, Zürich; C. Bourquin, Bern; U. Candrian, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; R. Gamp, Aarau; D. Germann, Bern; U. Hess, Bern; P. Koch, Bern; F. Méan, Lausanne; J. Schopfer, Escholzmatt; R. Seger, Zürich; C. A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; H. P. Zimmermann, Bern.

et le «Groupe de travail pour la vaccination contre l'hépatite B» (non membres de la CSV): U. Bühlmann, Zurich; M. Just, Basel; R. Kammerlander, Bern; C. Kind, St. Gallen; A. Marty, Zurich; P. Marko, Romanshorn; A. Senff, Lausanne; M. A. Steinemann, Solothurn; A. Wimmersberger, Visp.

² Groupe suisse d'experts pour l'hépatite virale (SEVHEP):

U. Bühlmann, Zurich; J. J. Burckhardt, Bern; G. Cathomas, Zürich; P. Erb, Basel; Ph. Frei, Lausanne; M. Frey-Wettstein, Schlieren; P. Grob, Zürich; A. Huch, Zürich; M. Just, Basel; R. Kammerlander, Bern; D. Lavanchy, Genève; A. Mantegani, Lausanne; L. Matter, Bern; F. Méan, Lausanne; L. H. Perrin, Genève; M. Pirovino, Olten; P. A. Raeber, Bern; F. Reigel, Bern; M. Rickenbach, Lausanne; D. Schorr, Liestal; G. Siegl, St. Gallen; R. Steffen, Zürich; E. Viollier, Bâle.

Prévention par la vaccination

Efficacité et tolérance du vaccin

- plus de 95% de séroconversion après la vaccination (3 doses)
- plus de 90% de protection contre l'infection symptomatique et le passage à la chronicité
- sûr et bien toléré (plusieurs centaines de millions de doses administrées, complications très rares)

Administration

- 3 injections à 0, 1 et 6 mois
- Injection intramusculaire dans le deltoïde (éviter l'injection glutéale)

Contrôles sérologiques et rappels

- En principe, pas de contrôle sérologique avant ou après la vaccination (sauf exceptions: annexe 3)
- En principe, pas de rappels nécessaires (sauf exceptions: annexe 3)

Choix d'une stratégie de vaccination et justification économique

- L'élimination de l'hépatite B n'est possible que par la vaccination généralisée.
- La vaccination des personnes «à risque» et le dépistage prénatal sont nécessaires et complémentaires à la vaccination généralisée car son impact est différé.
- La vaccination généralisée des adolescents est prioritaire car elle intervient avant l'âge où le risque d'infection est le plus élevé (entre 15 et 30 ans).
- La vaccination généralisée est économiquement justifiée. Sur un plan de société (incluant le calcul des coûts indirects), elle est économiquement avantageuse, les coûts de maladie dépassant les coûts de prévention.

Recommandations de la Commission suisse pour les vaccinations

L'élimination de l'hépatite B repose sur 3 axes complémentaires.

1. Vaccination généralisée de tous les adolescents âgés de 11 à 15 ans.

La vaccination à tout âge des enfants plus jeunes est également indiquée lorsque les circonstances l'exigent ou le permettent (migrations, difficultés de suivi et d'accès au programme de prévention, souhaits des parents, etc.). Elle est aussi efficace et aussi dénuée de risques que la vaccination des adolescents. Même si elle ne constitue pas la stratégie prioritaire à l'heure actuelle, elle contribue à améliorer la couverture vaccinale.

Mise en oeuvre

Pour atteindre l'objectif d'une couverture vaccinale maximale, trois scénarios principaux peuvent être envisagés en fonction de l'organisation cantonale dans le domaine de la vaccination:

- A. La vaccination est effectuée par un service de santé scolaire.
- B. La vaccination est confiée à la responsabilité des médecins traitants.
- C. La vaccination procède d'une collaboration étroite entre les services de santé scolaire et les médecins traitants.

La vaccination contre l'hépatite B devrait être intégrée dans un ensemble de mesures de prévention et d'éducation à la santé spécifiques à l'adolescence.

Surveillance épidémiologique

L'introduction de la vaccination universelle doit être accompagnée du renforcement du système de surveillance de l'hépatite B, de la couverture vaccinale et des effets indésirables du vaccin.

Révision des recommandations

Les recommandations actuelles devront être régulièrement évaluées en fonction des expériences acquises ou de la disponibilité de nouveaux vaccins. La vaccination universelle des nourrissons pourrait devenir prioritaire dans le futur si la couverture vaccinale se révélait insuffisante parmi les jeunes gens et si un vaccin combiné (DiTeP-Hib-HB) était disponible.

2. Vaccination des personnes de tous âges exposées à un risque d'infection (annexes récapitulatives 1 et 3: indications et attitude pratique).
3. Dépistage prénatal systématique et vaccination des nouveau-nés de mère positives pour l'antigène HBs (annexe récapitulative 2: recommandations).

NB: Les recommandations pour la prophylaxie post-expositionnelle sont résumées dans l'annexe 4.

Vaccination généralisée des adolescents âgés de 11 à 15 ans

Introduction

La stratégie adoptée jusqu'ici préconise de réserver la vaccination contre l'hépatite B aux personnes exposées à certains risques: changements fréquents de partenaires sexuels, consommation de drogues par injection, professions de la santé en particulier. Elle devait aboutir en principe à l'élimination de l'hépatite B. A l'exception notable du personnel de santé, il apparaît pourtant que cette stratégie ciblée a un impact limité [1]. En mai 1992, l'Assemblée mondiale de la santé a recommandé d'introduire la vaccination universelle contre l'hépatite B dans les programmes nationaux de vaccination des pays à prévalence élevée et intermédiaire d'ici à 1995 et dans tous les pays d'ici à 1997 [2].

Le Groupe suisse d'experts pour l'hépatite virale, l'OFSP et la Commission suisse pour les vaccinations ont évalué la pertinence de cette recommandation pour la Suisse [3]. Les avantages de la vaccination universelle sont aujourd'hui clairement démontrés et la vaccination des adolescents avant l'âge de 16 ans est actuellement l'option la mieux adaptée à la situation de la Suisse [4].

Les raisons d'une vaccination généralisée

Ces raisons sont d'ordre épidémiologique, clinique, stratégique et économique.

1. Epidémiologie mondiale et fardeau de la maladie

Dans le monde, environ 2 milliards de personnes ont été infectées par le virus de l'hépatite B (VHB), 350 millions présentent une infection chronique (porteurs) et constituent le réservoir de transmission qui permet à l'infection de se propager. Chaque année, environ 1 million de personnes décèdent des complications d'une infection chronique (cirrhose, hépatocarcinome). En Europe, l'incidence annuelle des infections est estimée à environ 950 000 dont 90 000 deviendront chroniques et conduiront à 20 000 décès par complications [5, 6].

La prévalence des porteurs chroniques de l'antigène HBs (HBsAg) détermine trois zones principales d'endémie dans le monde: élevée au-delà de 7% (Asie du Sud-Est, Afrique sub-Saharienne, Bassin amazonien), intermédiaire lorsqu'elle se situe entre 2 et 7% (Europe de l'Est et bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique centrale et du sud, Asie centrale) et basse en dessous de 2% (Europe du nord et occidentale, Amérique du nord, Australie).

En Europe, même au sein de la zone de faible prévalence, on distingue un gradient Nord-Sud avec une prévalence très basse, inférieure à 0,1%, dans les pays scandinaves et le Royaume-Uni, de 0,1 à 0,5% au centre de l'Europe occidentale (France, Allemagne, Suisse) et de 1 à 5% au sud-ouest de l'Europe (Grèce,

Italie), dont certaines régions connaissent un niveau d'endémie intermédiaire [6].

2. Voies de transmission, âge et manifestations cliniques

Dans les zones à prévalence élevée, la majeure partie des infections survient à la naissance ou dans l'enfance. Dans les zones à faible prévalence la plupart des infections sont transmises sexuellement ou par l'injection de drogues et touchent les jeunes adultes à partir de l'adolescence. Les transmissions affectent les deux catégories d'âges dans les zones à prévalence intermédiaire [7].

Le risque d'infection persistante est maximal à la naissance en cas de transmission périnatale (environ 90%) et décline rapidement jusqu'à environ 10% ou moins dès l'âge de 10 ans [7-9]. Inversement, l'infection est très rarement symptomatique chez le nouveau-né, alors qu'elle provoque des manifestations cliniques typiques chez un tiers des adultes, des symptômes non spécifiques chez un autre tiers et reste totalement asymptomatique pour le dernier tiers [10].

Le spectre des manifestations cliniques va de l'absence de symptomatologie à l'hépatite fulminante dans les infections récentes et de l'hépatite persistante bénigne à l'hépatite chronique active, la cirrhose et le cancer du foie en cas d'infection chronique. Les complications hépatiques des infections chroniques sont les causes principales de morbidité et mortalité associées à l'hépatite B.

3. Epidémiologie en Suisse

Prévalence

La Suisse appartient aux zones de faible endémie. La prévalence des infections chroniques est estimée à 0,3%, c'est-à-dire environ 20 000 personnes. Des marqueurs de l'hépatite B témoignant d'une infection passée ou récente sont détectés chez 4 à 8% des personnes d'une population «générale» [11, 12], mais peuvent varier considérablement selon le groupe considéré. Cette proportion est plus basse parmi les donneurs de sang qui représentent une population hautement sélectionnée [13] et s'élève à plus de 60% parmi les consommateurs de drogues [14].

Tableau 1:

Hépatites B aiguës en Suisse de 1984 à 1997

Déclarations des médecins et des laboratoires

Année de Déclaration	Total par année	Drogues par injection (% du total)
----------------------	-----------------	------------------------------------

1984-1985	722	174 (24%)
1986-1987	319	61 (19%)

Changement du système de déclaration

1988-1989	386	128 (33%)
1990-1991	444	228 (51%)
1992-1993	486	226 (47%)
1994-1995	388	186 (48%)
1996-1997*	225*	80* (36%)

*Estimations pour 1997 sur la base des déclarations collectées au 30 juin 1997.

Incidence

Depuis 1984, l'évolution des hépatites B aiguës (infections récentes) déclarées à l'OFSP a connu plusieurs phases (tableau 1). Le nombre annuel record d'environ 700 cas enregistrés au cours des années 1984/85 a été suivi d'une forte diminution à 250 cas en 1987 avant de connaître une nouvelle recrudescence et de se stabiliser entre 400 et 500 par année de 1989 à 1994. Depuis 1995, on observe une nouvelle diminution avec un nombre de 200 à 250 déclarations par année en 1996 et 1997 (chiffres estimés pour 1997)[15-20]. La déclaration incomplète liée à tout système de surveillance ainsi que les infections asymptomatiques ou non diagnostiquées impliquent que ces chiffres sous-estiment le nombre réel de nouvelles infections qui s'élève probablement entre 2000 et 3000 par an, avec une tendance à la baisse.

Facteurs de risque

La diminution des hépatites B aiguës déclarées, dès le milieu des années 80, a également été relevée dans plusieurs pays européens. L'application des mesures de prévention préconisées contre le sida en est probablement la cause principale. L'évolution observée en Suisse au cours de la dernière décennie (augmentation, stabilisation, diminution) est étroitement associée avec les changements du nombre et de la proportion des consommateurs de drogues par injection parmi les déclarations d'hépatite aiguë [17,20]. Alors que leur proportion se situait entre 20 et 30% des déclarations jusqu'en 1988, elle s'élevait à près de 50% entre 1990 et 1994, avant de redescendre aux alentours de 30% en 1996 (tableau 1). La transmission par voie sexuelle est le risque le plus souvent mentionné après la consommation de drogues. Ce risque est toutefois sous-estimé par le système de déclaration.

L'incidence élevée de l'infection parmi les jeunes adultes et les hommes reflète l'importance de ces voies de transmission. Plus de deux tiers des personnes déclarées avec une hépatite B aiguë sont de sexe masculin et 80% d'entre elles sont âgées entre 15 et 40 ans, l'incidence maximale touchant le groupe âgé de 20 à 24 ans (figure 1) [20].

Hospitalisations et décès

Près de 30% des personnes atteintes d'une hépatite B aiguë sont hospitalisées (OFSP, données non-publiées), ce qui correspond à environ 200 hospitalisations par année (en accord avec les données de la VESKA, compte tenu de la sous-déclaration) [21]. A celles-ci s'ajoutent les hospitalisations occasionnées par les complications non-recensées des infections chroniques. L'hépatite B est responsable du décès de 40 à 80 personnes par année, dont 7 à 12 sont causés par une hépatite fulminante (Office fédéral de la statistique 1991-1994, communication personnelle) et le reste par la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [3, 22].

4. Prévention de l'hépatite B

La vaccination ne représente qu'un des aspects de la prévention contre l'hépatite B (prévention de la consommation de drogues et prise en charge des consommateurs, utilisation de préservatifs, dépistage des dons du sang, etc.). Elle constitue une mesure spécifique qui vient compléter les mesures de prévention générale déjà établies, mais ne saurait les supplanter.

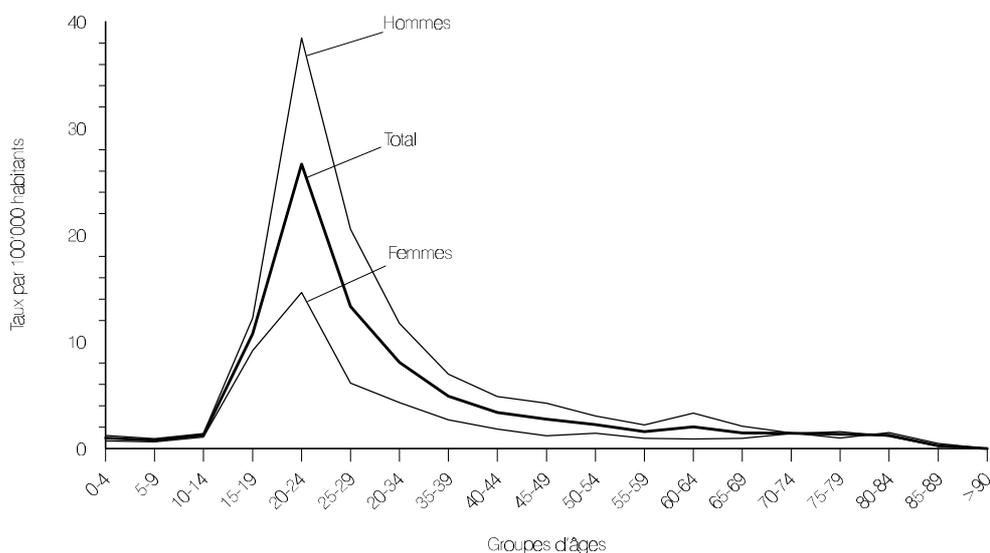
L'impact de la vaccination diffère selon la stratégie adoptée. Pour une efficacité optimale, elle doit s'orienter sur trois axes:

1. Vaccination des groupes à risque.
2. Dépistage prénatal systématique et vaccination des nouveau-nés de mères infectées.
3. Vaccination généralisée.

Limites et problèmes de chacune des stratégies appliquée isolément

1. **La vaccination des groupes à risque** se heurte à plusieurs difficultés: groupes mal définis (hormis le personnel de santé), difficultés à identifier, atteindre, motiver les personnes à risque, infection déjà présente, faible compliance. 15 ans d'expérience dans de nombreux pays industrialisés ont démontré les limites de cette approche [1, 3, 8, 23].

Figure 1: Hépatites B aiguës en Suisse - Incidence annuelle moyenne par âge et par sexe de 1988 à 1996
Déclarations des médecins et des laboratoires



OFSP - 1997

2. La vaccination des nouveau-nés à risque identifiés par un dépistage systématique est hautement efficace puisqu'elle permet de réduire les transmissions périnatales et les infections chroniques d'environ 90% [24]. Comme les infections périnatales ne constituent qu'une minorité des infections en Suisse, cette stratégie permet de diminuer de 10% seulement le nombre de complications de l'hépatite B dans notre population [22].

3. La vaccination généralisée durant l'enfance est la seule stratégie qui permette d'éliminer les infections par le virus de l'hépatite B et de diminuer progressivement la prévalence des porteurs [25-33]. Toutefois, dans les pays de faible endémie, elle ne peut pas être appliquée isolément pour deux raisons:

- a. La réduction des nouvelles infections n'est observée qu'après plusieurs années. Les personnes à risque, doivent par conséquent continuer d'être vaccinées.
- b. Le dépistage prénatal doit être maintenu car la protection des nouveau-nés à risque est améliorée par l'administration concomitante d'immunoglobulines hyperimmunes (IGHB) à la naissance [24]. En outre, les autres membres de la famille doivent également être vaccinés s'ils ne sont pas déjà immuns ou infectés.

L'intégration de la vaccination généralisée permet de compléter le dispositif actuel et de tirer pleinement parti du potentiel de prévention de la vaccination.

5. Evaluation économique

Dans une perspective de société prenant en compte les coûts indirects (pertes de gains, cotisations d'assurances, etc.) toutes les stratégies de vaccination, qu'elles soient ciblées (dépistage prénatal) ou généralisées, présentent un rapport coût-bénéfice favorable. En d'autres termes, les coûts liés à la vaccination sont inférieurs aux coûts liés à la maladie en l'absence de prévention. Toutefois, la vaccination

généralisée présente un rapport au moins deux fois plus favorable que la vaccination ciblée. Traduit en rapport coût-efficacité, qui ne tient compte que des coûts médicaux directs à l'exclusion des coûts sociaux, le coût par année de vie sauvée ou par décès prévenu est au moins deux fois inférieur pour la vaccination généralisée [22].

6. Vaccination généralisée en Suisse: pourquoi les adolescents?

Différentes options de vaccination généralisée sont possibles. La situation épidémiologique et les possibilités logistiques de chaque pays déterminent l'option la mieux adaptée. Les trois variantes principales sont la vaccination des nouveau-nés et/ou des nourrissons, la vaccination des pré-adolescents et la vaccination combinée des enfants et des pré-adolescents. Si la vaccination des nouveau-nés ou des nourrissons s'impose dans les pays à prévalence élevée et intermédiaire, elle peut être remplacée par la vaccination des pré-adolescents ou y être associée lorsque la prévalence est faible. Les avantages et les inconvénients des différentes options sont résumés ci-dessous:

a. Aspects épidémiologiques

Le dépistage prénatal systématique suivi de la vaccination ciblée des nouveau-nés à risque permet d'éviter la majeure partie des infections périnatales.

A partir de l'âge de 15 ans, le risque augmente en flèche pour atteindre un maximum entre 20 et 24 ans (figure 1). L'impact d'une vaccination généralisée dans la petite enfance sur l'incidence maximale de l'hépatite B est ainsi différé d'environ 20 ans. Ce délai est réduit au moins de moitié en vaccinant les adolescents âgés de 11 à 15 ans.

b. Aspects logistiques

La vaccination des nourrissons offre un avantage logistique certain, dans la mesure où elle peut être intégrée au plan des vaccinations de routine. A cet âge, elle ne nécessite pas de consultations supplémentaires. Cet avantage est mitigé par les possibilités offertes aux adolescents par le système de santé scolaire en Suisse. Selon les cantons, les adolescents peuvent soit être vaccinés directement dans le cadre de la médecine scolaire, soit informés et adressés à leur médecin traitant. Dans les deux cas, la vaccination peut être intégrée dans l'éducation à la santé (éducation sexuelle, prévention du sida et des toxicomanies).

c. Acceptabilité

Une enquête chez les praticiens a révélé que la vaccination des nourrissons serait difficilement réalisable en l'absence de vaccin combiné (injection supplémentaire), mais qu'en revanche celle des pré-adolescents est assez facilement praticable. 80% de ces praticiens sont disposés à introduire la vaccination contre l'hépatite B de routine dans leurs prestations [4].

d. Aspects économiques

La vaccination des nourrissons offre de meilleurs rapports coût-efficacité et coût-bénéfice en raison de l'absence de consultations supplémentaires, mais seulement à acceptation égale. Si elle devait être inférieure à celle des pré-adolescents, cet avantage se réduit ou même s'inverse [22].

e. Expérience internationale

Une bonne couverture vaccinale des nourrissons n'a généralement été atteinte que dans les pays à prévalence élevée ou intermédiaire comme en Italie, alors que la couverture vaccinale des pré-adolescents ou des adolescents semble élevée ou satisfaisante dans tous les pays qui se sont engagés dans cette option.

Certains pays comme les Etats-Unis, qui avaient introduit la vaccination généralisée des nourrissons ont ajouté ultérieurement des programmes de rattrapage des enfants plus âgés et des adolescents [8, 34-36]. D'autres, comme le Canada ont d'emblée adopté un programme centré sur les pré-adolescents [23, 37]. En Europe, la France recommande depuis 1994 une vaccination des nourrissons et des adolescents. Une couverture vaccinale satisfaisante n'a toutefois été atteinte que dans le groupe des adolescents [38].

Compte tenu de ces éléments, la Commission suisse pour les vaccinations a recommandé la vaccination généralisée des adolescents âgés de 11 à 15 ans, sans exclure toutefois la possibilité de vacciner les enfants plus jeunes lorsque les circonstances l'exigent ou le permettent (migrations,

difficultés de suivi et d'accès au programme de prévention, souhait des parents, etc.).

Les vaccins contre l'hépatite B

1. Vaccins disponibles en Suisse

Trois vaccins contre l'hépatite B sont enregistrés en Suisse. Ils contiennent l'antigène de surface (AgHBs) produit par recombinaison génétique. Il s'agit de:

- Engerix-B® (SmithKline Beecham)
- Gen H-B-Vax® (Merck Sharp & Dohme)
- Heprecomb® (Schweizerisches Serum- und Impfinstitut)

Les trois vaccins sont d'une efficacité et d'une sécurité comparables. Ils sont interchangeables si nécessaire, c'est-à-dire qu'une vaccination commencée avec l'un des vaccins peut être poursuivie et terminée avec un autre vaccin [39]. Les concentrations d'antigène varient, mais entraînent des taux de séroconversion similaires.

Des combinaisons diverses de vaccins apparaîtront prochainement sur le marché. En 1997, deux de ces combinaisons ont été enregistrées. Il s'agit d'un vaccin contre les hépatites A et B (Twinrix® SmithKline Beecham) réservé à des indications particulières [40] et d'un vaccin DiTePa-Hépatite B (Infanrix DTPa-HepB®, SmithKline Beecham) admis seulement pour la vaccination de base des enfants dès 2 mois.

2. Efficacité et durée d'action

Le vaccin suscite la formation d'anticorps protecteurs chez plus de 90% des personnes vaccinées [26,27,37,39, 41, 42]. Son efficacité contre la maladie et l'infection chronique est du même ordre [26-33, 39, 41, 42]. Environ 5 à 10% des sujets vaccinés sont des non-répondeurs (anti-HBs < 10 UI/l) ou des faibles répondeurs (anti-HBs < 100 UI/l). Une réponse immunitaire insuffisante est associée à un âge plus avancé, au sexe masculin, à l'obésité, au tabagisme, à l'injection dans la fesse (au lieu du deltoïde ou de la face antéro-latérale de la cuisse chez l'enfant) [43], parfois seulement à un état d'immunosuppression (infection VIH, traitement immunosuppresseur, hémodialyse). Elle n'est le plus souvent pas due à une altération du système immunitaire. Les facteurs responsables sont mal connus, pour la plupart probablement liés à la constitution génétique de l'individu. L'administration de doses supplémentaires permet souvent d'obtenir une réponse immunologique lorsque celle-ci était insuffisante après la vaccination de base [31].

La durée de la protection vaccinale n'est pas définitivement établie. Les données épidémiologiques et immunologiques indiquent qu'elle est de longue durée et qu'elle pourrait même durer toute la vie chez les répondeurs (anti-HBs supérieur à 100 UI/l) [27, 32, 44-46]. La protection contre la maladie persiste après la disparition des anticorps détectables dans le sang grâce à la mémoire immunologique.

3. Effets indésirables

Le vaccin contre l'hépatite B est sûr et bien toléré. Depuis 1982, plusieurs centaines de millions de doses ont été administrées dans le monde avec un excellent bilan de sécurité.

Effets indésirables mineurs

Les réactions locales à l'injection du vaccin sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés, une douleur étant signalée dans 3% à 29% des cas. Des réactions fébriles avec une température dépassant 37,7°C ne sont également pas rares (1%-6%). Toutefois, dans les études avec un groupe de contrôle recevant un placebo, la fréquence de ces effets était similaire dans les deux groupes [47].

Effets indésirables majeurs

Une réaction anaphylactique est très rare, mais une association causale avec la vaccination contre l'hépatite B a été clairement établie. Sa fréquence est estimée à environ 1 cas sur 600 000 doses administrées. Bien qu'aucun décès n'ait été rapporté, la poursuite de la vaccination est contre-indiquée si des signes d'anaphylaxie sont observés après une injection [47].

Dans l'état des connaissances actuelles, il n'existe pas d'indications d'une relation de causalité avec le syndrome de Guillain-Barré, la survenue de syndromes démyélinisants ou d'arthrites. Vu la rareté de ces événements, la possibilité d'une association ne peut toutefois pas être exclue définitivement. Ainsi, la suspicion d'un risque accru de Guillain-Barré, soulevée par une publication à la fin des années 80, n'a pas pu être confirmée par les données récoltées ultérieurement [37, 47-51]. La vaccination contre l'hépatite B a également été incriminée dans la survenue de la sclérose en plaques lors de la récente campagne de vaccination en France. Les investigations entreprises à ce jour n'ont toutefois trouvé aucun élément permettant d'établir un lien entre la vaccination et les cas de maladie. En outre, l'incidence de sclérose en plaque parmi la population vaccinée était inférieure à celle attendue dans la population générale [52,53].

La surveillance des effets indésirables des vaccins est une composante importante de tout programme de vaccination. En Suisse, la déclaration des effets indésirables après une vaccination est obligatoire depuis 1988 (Ordonnance sur la déclaration), mais la discipline de déclaration doit être améliorée.

4. Vaccination contre l'hépatite B: aspects pratiques

Administration du vaccin

La vaccination nécessite 3 injections, les 2 premières étant administrées à 1 mois d'intervalle et la dernière 6 mois plus tard (schéma 0, 1, 6). Le délai entre la 1^{re} et la 2^e dose a peu d'influence sur le taux de séroconversion et la concentration finale des anticorps. En revanche, un délai minimal de 2 mois doit être respecté entre la 2^e et la 3^e injection. La prolongation de l'intervalle entre les 2 dernières injections produit des concentrations d'anti-HBs plus élevées [8,55,56]. Lorsqu'une vaccination a été initiée et que l'administration des 2^e ou 3^e doses est retardée par rapport au schéma habituel, il suffit de compléter les injections manquantes sans recommencer une vaccination complète [8]. Une procédure accélérée, en particulier chez les voyageurs, est également possible avec 3 injections à 1 mois d'intervalle et une 4^e injection après 12 mois (schéma 0, 1,2,12)[54].

Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans l'injection doit être pratiquée par voie intramusculaire dans le deltoïde. L'injection glutéale doit absolument être évitée. Elle produit un taux de séroconversion et des concentrations d'anticorps insuffisants [43, 57]. Chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 2 ans, le site d'injection est la partie médiane de la face antérolatérale de la cuisse. La longueur de l'aiguille devrait être adaptée au panicule adipeux de la personne vaccinée afin d'éviter l'administration sous-cutanée du vaccin [58].

Contrôles sérologiques

Avant la vaccination

Le dépistage sérologique préalable n'est pas recommandé (coûts, inocuité de la vaccination chez une personne déjà infectée ou immune), à l'exception des groupes à prévalence élevée (consommateurs de drogues, personnes vivant en ménage commun avec un individu infecté ou provenant de zones à haute prévalence, etc.).

Après la vaccination

Une sérologie de contrôle n'est indiquée que pour les personnes exposées à un risque élevé, en particulier pour le personnel de santé (Recommandations: annexe 3). Cette mesure est inutile dans le cadre d'une vaccination généralisée.

Rappels

Un rappel n'est pas nécessaire chez les répondeurs (anti-HBs ≥ 100 UI/l, voir ci-dessus). Il en va de même dans une stratégie de vaccination généralisée puisque près de 90 % des personnes vaccinées présentent une réponse immunitaire suffisante.

Des rappels sont toutefois indiqués pour les non-répondeurs ou les faibles répondeurs exposés à un risque élevé, en particulier le personnel de santé (Recommandations: annexe 3).

Annexe 1

Recommandations de vaccination: personnes à risque d'exposition au virus de l'hépatite B

1. Tous les adolescents entre 11 et 15 ans.

2. Situations particulières

- personnel travaillant dans le domaine de la santé (médical, dentaire, laboratoire, personnel de nettoyage...), en contact avec des patients, du sang ou des objets potentiellement contaminés par des liquides biologiques.
- personnes immunocompromises, hémodialysées et hémophiles.
- handicapés mentaux et personnel des institutions pour handicapés mentaux.
- travailleurs sociaux, personnel des prisons et de la police en contact fréquent avec des consommateurs de drogue. Détenus présentant un des risques figurant dans les indications présentes.
- consommateurs de drogue.
- personnes changeant souvent de partenaires sexuels (hétérosexuels ou homosexuels), personnes consultant pour une maladie sexuellement transmissible, prostitué(e)s, personnes avec plus d'un partenaire sexuel au cours des 6 derniers mois.
- enfants en bas âge avec une fratrie ou des parents AgHBs positifs; personnes vivant en ménage commun ou ayant des contacts sexuels avec des porteurs de l'antigène HBs.
- personnes provenant de zones d'endémie de l'hépatite B (prévalence haute et intermédiaire) et qui n'ont pas déjà été infectées par le VHB.
- voyageurs en zone d'endémie¹, en contacts étroits avec la population (lors de séjours de longue durée, en particulier chez les enfants, et lors de séjours de courte durée avec des contacts sexuels ou une activité à risque, par exemple dans les services de santé).

Cette liste d'indications n'est pas exhaustive. Le risque d'exposition au virus de l'hépatite B est déterminant pour décider de l'indication à vacciner. Les consommateurs de drogue par injection méritent une attention particulière. Ils constituent le groupe proportionnellement le plus touché par l'hépatite B aiguë et la prévalence des marqueurs d'une infection à VHB s'élève parmi eux à plus de 60%. Ils doivent être vaccinés le plus tôt possible, près de 20 à 40% d'entre eux présentant déjà des signes sérologiques d'une infection à VHB après une année de consommation [14].

¹ Régions à prévalence élevée: Afrique, Asie, Océanie, certaines régions d'Amérique du sud (Amazonie)

Régions à prévalence intermédiaire: Europe de l'Est, bassin méditerranéen, certaines régions d'Amérique centrale et du sud

Annexe 2

Dépistage systématique de l'antigène HBs (AgHBs) chez les femmes enceintes et vaccination des nouveau-nés

La prévalence d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB), définie par la persistance de l'antigène HBs, est estimée en Suisse à environ 0,5% parmi les femmes enceintes [11]. Rapportée au nombre annuel de naissances, cette prévalence permet de calculer que chaque année 400 à 500 femmes sont susceptibles de transmettre une infection VHB à leur nouveau-né. Connaissant la probabilité de transmission de l'infection au nouveau-né [59], il est possible d'estimer que près de 100 enfants seraient chaque année infectés à la naissance par le VHB, en l'absence d'un traitement prophylactique. Plus de la moitié de ces enfants resteront ensuite chroniquement infectés (porteurs), pourront transmettre l'infection à d'autres et seront exposés aux risques de complications à long terme (hépatite chronique, cirrhose, hépatocarcinome).

L'association de l'immunisation active (vaccination) et passive (immunoglobulines anti-hépatite B: IGHB) offre une protection supérieure à l'administration isolée du vaccin ou d'immunoglobulines et permet de prévenir une infection chronique dans plus de 90% des cas [24].

Recommandations

- a. Dépistage de l'antigène HBs
 - Dépistage de l'AgHBs chez toutes les femmes enceintes.
 - Moment du dépistage de l'AgHBs: en fonction de l'organisation et de la pratique de chaque institution. Si le dépistage est effectué au cours du premier trimestre, une seconde détermination de l'antigène HBs peu avant le terme n'est conseillée que s'il existe une suspicion d'exposition au virus de l'hépatite B en cours de grossesse.
 - Si l'AgHBs n'a pas été déterminé pendant la grossesse: à demander en urgence au moment de l'accouchement.
- b. Vaccination du nouveau-né
 - Immunisation active et passive le plus tôt possible à la naissance (si possible dans les 12 premières heures).
 - Injection du vaccin et des immunoglobulines hyperimmunes (IGHB) dans 2 sites anatomiques différents, à la moitié de la dose adulte.
 - Administration de la 2^e et 3^e dose de vaccin après 1 mois et 6 mois.
 - Contrôle sérologique du nourrisson (AgHBs et anti-HBs) après 9 à 15 mois (vérification de l'immunité et de l'absence d'infection chronique).
- c. Vaccination de l'entourage familial
 - Contrôle sérologique (anti-HBc, HBsAg) des personnes vivant en ménage commun avec la mère infectée.
 - Vaccination des sujets non-infectés ou non-immuns

Annexe 3

Attitude pratique pour la vaccination contre l'hépatite B chez les personnes à haut risque d'exposition (personnel de santé, hémodialyse, immunodépression)

Toutes les vaccinations et les contrôles sérologiques (concentration des anti-HBs) devraient être inscrits dans le carnet de vaccination.

1. Vaccination selon schéma classique aux temps 0, 1, 6 mois

Si le délai entre la 2^e et 3^e injection est inférieur à 2 mois, une 4^e injection est nécessaire à 12 mois.

2. Contrôle de la réponse immunologique

Détermination de la concentration des anticorps anti-HBs (entre 1 et 2 mois après la 3^e injection)

3. Rappel(s) et contrôle(s) sérologiques selon la réponse immunologique (voir tableau)

4. Attitude si la concentration des anti-HBs n'est pas connue après la vaccination de base:

a. la vaccination de base remonte à plus de 5 ans: administrer un rappel et vérifier la concentration des anticorps après 1 à 2 mois.

b. la vaccination de base remonte à moins de 5 ans: déterminer la concentration des anti-HBs. Si elle est inférieure à 100 UI/l, administrer un rappel.

Réponse immunologique	Vaccination de rappel	Contrôle(s) sérologique(s) des anticorps anti-HBs
Répondeurs: anti-HBs \geq 100 UI/l après la vaccination de base	Non	Non
Non-/faibles répondeurs: anti-HBs < 100 UI/l après la vaccination de base ¹	1. Rappel sans délai 2. Si anti-HBs < 100 UI/l: rappels tous les 6 à 12 mois selon le risque d'exposition ²	1 mois après chaque rappel

Remarques:

¹ Les non-/faibles répondeurs faisant partie du personnel de santé doivent être informés de leur risque augmenté d'hépatite B après exposition. Ils doivent être encouragés à rapporter immédiatement l'accident au médecin du personnel et bénéficier de l'immunisation passive.

² a. Si les anticorps anti-HBs sont toujours indétectables après le premier rappel (c'est-à-dire après 4 injections), il est nécessaire de vérifier s'il n'existe pas une infection préexistante par le VHB (détermination de AgHBs et anti-HBc).

b. Après 3 rappels, si le titre des anticorps anti-HBs reste inférieur à 10 UI/l, l'indication à des injections supplémentaires de vaccin devrait être posée sur une base individuelle.

c. Chez les personnes avec une immunodépression connue (hémodialyse, traitement cytostatique, infection par le VIH, etc.) la réponse à une vaccination est souvent insuffisante. Dans ces situations, il est possible d'administrer une série de rappels (2-3 dans l'intervalle de 1 à 2 mois), avant de vérifier la concentration des anti-HBs. L'utilité de cette approche est cependant contestée.

Annexe 4

Prophylaxie post-expositionnelle

1. Prophylaxie après exposition professionnelle au VHB

Une transmission du VHB en milieu professionnel peut survenir à la suite d'un accident percutané ou cutané-muqueux. La peau intacte ne permet pas le passage du virus. En cas d'exposition professionnelle à du matériel potentiellement infectieux, il est primordial que le personnel de santé puisse s'adresser dans les plus brefs délais à un médecin connaissant cette problématique afin de prendre les mesures nécessaires. Celles-ci sont détaillées dans une autre publication [60].

L'indication à un traitement prophylactique dépend essentiellement de 3 facteurs: le status sérologique du patient-source, le status vaccinal et la réponse immunologique de la personne exposée. La détermination du status sérologique du patient-source devrait si possible être pratiquée dans tous les cas d'accident percutané ou cutané-muqueux (avec l'accord du patient).

Dans tous les cas où le patient source est négatif, il est recommandé de vérifier à cette occasion le status vaccinal du personnel et d'entreprendre ou de compléter immédiatement une vaccination si nécessaire (se référer à l'annexe 3).

Tableau: Attitude pratique après exposition percutanée ou muqueuse si le patient-source est AgHBs positif ou avec une serologie non connue

Sujet non vacciné ou avec une vaccination incomplète

Vaccination + Immunoglobulines hyperimmunes (IGHB) x 1¹

Sujet vacciné complètement

a. Répondeur connu (*anti-HBs* ³ 100 UI/l après la vaccination de base)

1. La concentration des anti-HBs après la vaccination de base a été déterminée au cours des 5 dernières années: nihil

2. La concentration des anti-HBs après la vaccination de base a été déterminée il y a plus de 5 ans: rappel (1 dose de vaccin)

b. Non-/faible répondeur (*antiHBs* < 100 UI/l après la vaccination de base)

Rappel (1 dose de vaccin)+ IGHb x 1 ou IGHb x 2¹

c. Réponse inconnue ou indéterminée

Déterminer la concentration des anti-HBs dans les 24 heures^{1,2}:

1. Concentration des anti-HBs > 10 UI/l: nihil

2. Concentration des anti-HBs < 10 UI/l: rappel immédiat + IGHb x 1

¹ IGHb x 1: administration d'une dose immédiatement après l'exposition.

IGHb x 2: administration d'une première dose immédiatement après exposition et d'une seconde dose après 1 mois. Cette variante est préférable si la personne a déjà reçu 3 vaccins de rappel supplémentaires sans succès. Si la sérologie du patient-source est inconnue mais que son anamnèse est connue et ne révèle pas de risque d'exposition au VHB on peut éventuellement renoncer à l'injection d'IGHb.

² Rappel immédiat et immunisation passive (IGHB) si la détermination des anticorps anti-HBs ne peut être obtenue dans les 24 heures.

2. Prophylaxie après les expositions non professionnelles

Une prophylaxie post-expositionnelle est également indiquée lors de contacts sexuels avec un/une partenaire présentant une hépatite B aiguë ou après blessure avec une aiguille potentiellement contaminée. L'administration de IGHB est efficace si elle est effectuée rapidement [61]. Au-delà de 1 à 2 semaines après l'exposition, cette mesure est probablement inutile. L'association avec une vaccination active pourrait améliorer l'efficacité du traitement. Une sérologie de la personne exposée (anti-HBc) est recommandée si elle peut être obtenue rapidement.

Les personnes vivant en ménage commun avec un sujet présentant une hépatite B aiguë devraient également être vaccinées. L'administration complémentaire de IGHB (demi dose standard) n'est indiquée que pour les enfants âgés de moins de 12 mois dont la mère (ou la personne qui en prend soin le plus étroitement) a une infection aiguë, car dans cette situation, le risque de transmission est particulièrement élevé et le passage à une infection chronique de l'enfant fréquent.

Bibliographie

1. Kane MA. Progress on the control of hepatitis B infection through immunisation. *Gut* 1993; supplement: S10-S12.
2. Organisation mondiale de la santé. Programme élargi de vaccination - Groupe consultatif mondial. Relevé épidémiologique hebdomadaire 1992; 3: 11-6.
3. Office fédéral de la santé publique. Prévention de l'hépatite B en Suisse - Nouvelles stratégies en discussion. Communiqué par P. Grob. *Bull OFSP* 1994; No 48: 820-23.
4. Vaudaux B. Commission suisse pour les vaccinations. Rapport intermédiaire du groupe de travail pour l'introduction de la vaccination universelle contre l'hépatite B en Suisse: enquêtes et choix d'un scénario. Novembre 1996.
5. Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention and control of hepatitis B in the community. WHO Regional Office for Europe. *Communicable Diseases Series No 1*: 1-60.
6. Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine* 1995; 13 (suppl 1): S18-S21.
7. Hall AJ. Control of hepatitis B by childhood vaccination. *Reviews in Medical Microbiology*, 1994; 5:123-30.
8. Centers for Disease Control. Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination. Recommendations of the Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; Vol. 40; No. RR-13.
9. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc Roy Soc Lond B* 1993; 253: 197-201.
10. McMahon B, Alward WLM, Hall DB et al. Acute hepatitis B infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.

11. Office fédéral de la santé publique. Séroprévalence de l'hépatite B chez 9000 femmes accouchant en Suisse en 1990-1991. Communiqué par PA Bart et PC Frei. Bull OFSP 1996; No 8: 3-6.
12. Widmer UK, Villaverde A, Grob PJ. Hepatitisepidemiologie 1977 bis 1979. Schweiz. med. Wschr. 1980; 110, 930-7.
13. Burckhardt JJ, Bachmann P. Seroprävalenz von Infektionserregern bei Blutspendern in der Schweiz: wie gross ist das Restrisiko? Klin. Lab.1992; 38: 380-384.
14. Scheitlin Th, Joller-Jemelka HI, Grob PJ. Hepatitis und HIV-Infektionen bei Benützern und Benützerinnen illegaler Drogen. Schweiz med Wschr 1992; 122: 1432-45.
15. Rickenbach Martin. Akute virale Hepatitiden in der Schweiz: Die Arztmeldungen der Jahre 1984 bis 1987. Soz Präventivmed 1991; 36: 39-45.
16. Office fédéral de la santé publique. Hépatites virales aiguës 1984-1991. Bull OFSP 1990; No 45: 732-7.
17. Kammerlander R. Hepatitis B in Switzerland: Analysis of surveillance data of acute hepatitis B 1984 -1993. Project report for the MSc degree in Epidemiology. London School of Hygiene and Tropical Medicine, September 1994.
18. Office fédéral de la santé publique. Hépatites virales 1990/1991. Bull OFSP 1992; No 26: 400-3.
19. Office fédéral de la santé publique. Hépatites virales 1992/1993. Communiqué par R. Engel. Bull OFSP 1994; No 48: 814-19.
20. Office fédéral de la santé publique. Hépatites aiguës déclarées en Suisse en 1994-1995. Bull OFSP 1997; No 16: 4-8.
21. VESKA. Medizinische Statistik. Gesamtstatistik 1989-1994. Diagnose und Operationen. Bern 1990-1995, Bänder 20-25.
22. Zurn P, Danthine JP. Economic evaluation of alternative vaccination strategies against hepatitis B in Switzerland. Commissioned by the Swiss Federal Office of Public Health. Final report. Lausanne, December 1996.
23. Rapport du groupe de travail sur l'hépatite B. Relevé des maladies transmissibles au Canada 1994, vol 20-23: 105-112.
24. André FE, Zuckerman AJ. Review: Protective Efficacy of Hepatitis B Vaccines in Neonates. Journal of Medical Virology 1994; 44: 144-51.
25. Heyward WL, Bender TR, McMahon BJ, Hall DB, Francis DP, Lanier AP, Alward WLM, Ahtone JL, Murphy BL, Maynard JE. The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Yupik Eskimos. American Journal of Epidemiology 1985; 121: 914-923.
26. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. JAMA 1989; 261: 2362-66.
27. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-Preliminary results of an 8-year study. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. Viral hepatitis and liver disease. Williams and Wilkins, 1991: 762-66.
28. Whittle HC, Inskip H, Hall AJ et al. Vaccination against hepatitis B and protection against chronic viral carriage in the Gambia. Lancet 1991; 337: 747-50.
29. Fortuin M, Chotard J, Jack AD et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. Lancet 1993; 341: 1129-31.
30. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. Journal of Hepatology 1994; 21: 250-254.
31. Hadler CH, Francis DP, Maynard JE et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in homosexual men.

- N Engl J Med 1986; 315: 209-14.
32. Hadler SC, Coleman PJ, O'Malley P et al. Evaluation of long-term protection by hepatitis B vaccine for seven to nine years in homosexual men. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins, 1991: 766-68.
 33. Xu Zy, Duan SC, Margolis HS et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 171: 54-60.
 34. Centers for Disease Control. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1994, Vol. 43, No RR-1: 1-38.
 35. Centers for Disease Control. Update: Recommendations to prevent Hepatitis B virus transmission - United States. *MMWR*. 1995. Vol. 44, No 30: 574-5.
 36. Centers for Disease Control. Immunization of Adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR*, 1996, Vol. 45, No RR-13: 1-17
 37. Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of a universal school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA*, 1995; 274(15): 1209-13.
 38. Guérin N, Nicolas L, Aufère A. Impact des recommandations sur la couverture vaccinale contre l'hépatite B. *BEH* 1996; 27: 119-20.
 39. Ping-Ing Lee, Chin-Yun Lee, Li-Min Huang, Jong-Min Chen, Mei Hwei Chang. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine* 1995; 13: 1685-89.
 40. Office fédéral de la santé publique. Vaccin combiné contre l'hépatite A et B: recommandations. *Bull OFSP* 1997; No 3: 5-6
 41. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med*. 1982; 97: 362-366.
 42. Szmunes W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology*. 1981; 1:377-385.
 43. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM et al. Effect of anatomic injection site, age, and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:425-30.
 44. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? Booster injections are not indicated. *BMJ* 1993; 307: 276-7.
 45. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, De Gast GC. In vitro anti-HBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H. *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins, 1991: 774-6.
 46. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hépatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-1027.
 47. Centers for Disease Control. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1996, Vol. 45, No RR-12: 1 -35.
 48. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination: experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 337-52.
 49. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43'618 persons. *Am J Med* 1992; 255-6.
 50. Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety

data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 771-6.

51. Stratton KR, Johnson Howe C, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than Pertussis and Rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602-5.
52. WHO. Expanded Programme on Immunization (EPI): Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record* 1997; 72: (21) 149-52
53. Erlinger S. Hepatitis B vaccine: Many more advantages than disadvantages. *Presse Med* 1997; 26: (2)60-61.
54. Bock HL, Löscher Th, Scheiermann N et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *J Travel Med* 1995; 2: 213-17
55. Jilg W, Schmidt M, Dienhardt F. Vaccination against Hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989; 160: 766-9
56. Hadler SC, Monszon MA, Lugo DR, Perez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine dose on response to vaccine in Yupca Indians. *Vaccine* 1989; 7: 106-10.
57. Redfield RR, Innis BL, Scott RM, Cannon HG, Bancroft WH. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B vaccine, a cost reduction strategy. *JAMA* 1985; 254: 3203-6.
58. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997; 277: (21)1709-11.
59. Burk RD, Hwang LY, Ho GYF, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of Perinatal Hepatitis B Virus Exposure Is Dependent on Maternal Virus Load. *JID* 1994; 170: 1418-23.
60. Jost M, Francioli P, Iten A, Jost J, Cartier B, Rügger M. Prévention des maladies infectieuses transmises par voie sanguine dans le secteur sanitaire. Caisse nationale d'assurance. Série médecine du travail Nr 30 f. 1^{re} édition juin 1997.
61. Redeker AG, Mosley JW, Gocke DJ, Mc Kee AP, Pollack W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N Engl J Med* 1975; 293: 1055-9.